



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**SUBSTÂNCIAS PSICOATIVAS DE VENDA LEGAL EM *SMART
SHOPS*: PRINCÍPIOS ATIVOS E FORMAS DE DETECÇÃO**

Trabalho submetido por
Pedro Duarte Ferreira Mata
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Outubro de 2013



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

SUBSTÂNCIAS PSICOATIVAS DE VENDA LEGAL EM *SMART SHOPS*: PRINCÍPIOS ATIVOS E FORMAS DE DETECÇÃO

Trabalho submetido por
Pedro Duarte Ferreira Mata
para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Professor Doutor Alexandre Quintas

Outubro de 2013

Agradecimentos

Ao orientador deste trabalho, Professor Doutor Alexandre Quintas, formulo os meus sinceros agradecimentos pela disponibilidade e apoio, traduzidos nas oportunas sugestões que muito contribuíram para manter o rumo e levar a bom termo este desafio.

Ao Doutor João Goulão, diretor-geral do SICAD, agradeço pela disponibilidade e ajuda na obtenção de dados sobre o panorama nacional das novas substâncias psicoativas.

Aos meus pais, irmã, avós e amigos, pelo apoio incondicional dispensado durante a realização do trabalho.

Resumo

O aparecimento de novas substâncias psicoativas com estatuto legal recentemente introduzidas no mercado e comercializadas pela internet ou em *smart shops* tem vindo a ganhar a atenção dos governos de todo o mundo. Estes produtos, designados de *legal highs*, incluem uma grande variedade de compostos, como sais de banho, incensos, comprimidos, fertilizantes, *spices* entre outras formas, todas supostamente não indicadas para consumo humano. Apesar da falta de identificação de todos os constituintes destes produtos, diversos estudos identificaram moléculas com propriedades psicoativas, como os derivados de piperazinas, catinonas sintéticas, kratom, S. Divinorum e canabinóides sintéticos. Estes últimos constituem produtos muitas vezes utilizados como alternativas à canábis e, como tal, vistos como naturais e seguros pelos consumidores, o que não corresponde à verdade, sendo responsáveis por inúmeras hospitalizações. Assim, este trabalho focar-se-á nestes compostos, que são agonistas dos recetores canabinóides CB1 e CB2, tal como o Δ^9 -THC, principal composto psicoativo da canábis, embora, ao contrário deste, atuem na sua maioria como agonistas totais, apresentando por isso maior ocorrência de efeitos adversos com a mesma dose do que a canábis. Embora a extensão do seu metabolismo e farmacologia não sejam totalmente conhecidas, vários estudos reportam uma panóplia de efeitos adversos que inclui psicoses, alterações de humor, cognitivas, cardiovasculares, gastrointestinais, e também, potencial de abuso e síndrome de abstinência. Pelos inúmeros perigos associados a estas substâncias, os governos de muitos países, incluindo Portugal, adotaram medidas legais para impedir a sua proliferação. No entanto, este processo continua a ser um desafio pela rapidez com que surgem novas moléculas que escapam ao controlo legal, mas, também, pela falta de métodos analíticos rápidos e validados de detecção destes compostos em amostras biológicas.

Abstract

The emergence of new psychoactive substances with legal status recently marketed and sold online or in “smart shops” has gained the attention of governments all around the world. These so called “legal high” products include a wide variety of compounds such as bath salts, incenses, party pills, fertilizers, spices and many more, all supposedly inappropriate for human consumption. Although there is a lack of knowledge regarding all of the ingredients included, several studies have indentified phsycoactive molecules, such as piperazine derivates, synthetic catinones, Kratom, S. Divinorum and synthetic cannabinoids, the last ones being part of cannabis alternative products and perceived as natural and safe by consumers, something that does not correspond to the truth, since they’re responsible for multiple hospitalizations. Knowing that, this paper work will focus on these compounds that work as agonists of the cannabinoid recetors CB1 and CB2, such as Δ 9-THC, the main psychoactive compound of cannabis, although unlike Δ 9-THC, these synthetic cannabinoids mostly act as full agonists leading to a higher occurrence of adverse effects, with the same dose as cannabis. Even though the total extent of their metabolic and pharmacologic profiles are not fully understood, several studies have reported a range of adverse effects, includind psychosis, mood and cognitive changes, cardiovascular and gastrointestinal effects, but also abuse potential with withdrawal. Considering the dangers associated with these substances the governments of many countries, including Portugal, have taken legal measures to stop their prolifiration. However, this process still manages to be challenging, due to the continuous emergence of new molecules, wich escape from legal control, but also by the lack of fast and validated analytical methods of detection of synthetic cannabinoids in biological fluids sample.

Palavras-chave

Aminoalquilindoles, canabinóides sintéticos, *smart shop*, substâncias psicoativas.

Key words

Aminoalquilindoles, synthetic cannabinoids, smart shop, psychoactive substances

Índice

Agradecimentos	2
Resumo	3
Abstract	4
Palavras-chave	5
Lista de abreviaturas	9
1. Introdução	14
2. Características e Mecanismos de Ação conhecidos dos Canabinóides Sintéticos.....	21
a. Canabinóides Sintéticos.....	21
b. Recetores Canabinóides.....	21
(1) Recetores CB1	21
(2) Recetores CB2.....	23
c. Tipos de Canabinóides.....	23
(1) Canabinóides clássicos	24
(2) Canabinóides não clássicos	25
(3) Eicosanóides.....	26
(4) Aminoalquilindoles	27
d. Síntese de produtos contendo canabinóides sintéticos	30
(1) Métodos e locais de produção	30
(2) Pureza dos canabinóides sintéticos	31
e. Propriedades Farmacocinéticas	31
f. Absorção	32
g. Metabolismo	32
(1) Metabolismo do JWH-018	32
(2) Metabolismo do JWH-073	35
(3) Metabolismo de fase II para JWH-18 e JWH-073	37
(4) Metabolismo do WIN 55212-2	37
h. Eliminação	38
i. Métodos de detecção em fluidos biológicos.....	39
(1) Métodos analíticos para misturas herbais.....	39

(2) Métodos analíticos em amostras biológicas	41
j. Efeitos adversos e toxicologia dos canabinóides sintéticos.....	44
(1) Efeitos adversos.....	44
(2) Potencial citotóxico dos canabinóides sintéticos	49
(3) Potencial teratogénico dos canabinóides sintéticos.....	50
(4) Sintomas de privação após consumo de canabinóides sintéticos.....	50
(5) Potenciais interações entre canabinóides sintéticos	50
(6) Hospitalizações causadas pelo consumo de canabinóides sintéticos	52
(7) Estatísticas relativas a hospitalizações por consumo de substâncias psicoativas.....	53
(8) Tratamentos administrados perante hospitalizações por consumo de canabinóides sintéticos	54
k. Dependência e síndrome de abstinência	56
l. Prevalência de consumo de canabinóides sintéticos.....	60
(1) Prevalência do consumo nos Estados Unidos da América e na Europa	60
(2) Prevalência do consumo em Portugal	63
(3) Prevalência das diferentes moléculas de canabinóides sintéticos	64
(4) Medidas de controlo	66
(5) Controlo legal nos Estados Unidos da América.....	67
(6) Controlo legal na Europa.....	68
(7) Controlo legal em Portugal	70
3. Conclusão	73
Bibliografia.....	76

Índice de Anexos

Anexo A – Portaria n.º 154/2013, de 17 de Abril	B-1
Anexo B – Notificação de casos desencadeados pelo consumo de novas substâncias psicoativas: relatório 21/12/2012 – Relatório da Direção-Geral de Saúde (DGS), 2012	C-1
Anexo C – Notificação de casos desencadeados pelo consumo de novas substâncias psicoativas (DGS): dados de 01JAN13 a 08MAR13	D-1

Índice de Figuras

Figura 1 - Rótulo de um produto de “spice” com o aviso de não consumo.	14
Figura 2 - Mistura herbal de <i>spice</i>	18

Figura 3 - Exemplos de produtos disponíveis no mercado, contendo canabinóides.	19
Figura 4 – Mecanismo de ativação dos recetores CB1 e CB2.	22
Figura 5 - Representação esquemática da absorção, distribuição, metabolismo e eliminação das espécies JWH-018 e AM-2201	33
Figura 6 - Detecção de canabinóides sintéticos em amostras de sangue entre outubro 2010 e julho de 2011 nos Estado-Unidos.....	65
Figura 7 - Detecção de canabinóides sintéticos em amostras de sangue entre julho e outubro de 2011.	66

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Estrutura química dos canabinóide clássicos HU-210 e Δ^9 -THC	25
Tabela 2 - Estruturas químicas das espécies CP-47,497 e Cp-47,497-C8.....	26
Tabela 3 - Estruturas químicas de alguns naftoilindoles.	29
Tabela 4 - Estruturas químicas de alguns benzolindoles	30

Lista de abreviaturas

Δ^9 THC	–	Tetrahydrocanabinol
11-OH-THC	–	11-Hidroxi- Δ^9 -tetrahydrocanabinol
AB01	–	1-pentil-3-(1-adamantoil)indol
ACMD	–	<i>Advisory Council on the Misuse of Drugs</i>
AM-251	–	1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-iodofenil)-4-metil-N-(1-piperidil)pirazol-3-carboxamida
AM-630	–	1-[2-(morfolin-4-il)etil]-2-metil-3-(4-metoxibenzoil)-6-iodoindol
AM-678	–	naftalen-1-il(1-pentilindol3-il)metanona
AM-679	–	1-pentil-3-(2-iodobenzoil)indol
AM-694	–	1-(5-fluoropentil)-3-(2-iodobenzoil)indol
AM-1220	–	{ 1-[(1-metilpiperidin2-il)metil]-1H-indol3-il }(naftil)-metanona
AM-2201	–	(1-[(5-fluoropentil)-1H-indol3-il]-(naftalen-1-il)metanona)
AM-2232	–	5-[3 -(1-naftoil)-1H-indol1-il] pentanonitrilo
AM-2233	–	1-[(N-metilpiperidin-2-il)metil]-3-(2-iodobenzoil)indol
APA	–	<i>American Psychiatric Association</i>
ASAE	–	Autoridade de Segurança Alimentar e Económica
ASE	–	<i>Accelerated Solvent extraction</i> (Extração acelerada de solvente)
BZP	–	1-benzilpiperazina
cAMP	–	Adenosina Monofosfato Cíclico
CB1	–	Recetor canabinóide central
CB2	–	Recetor canabinóide periférico
CIP450	–	Citocromo P450
CP-47,497	–	5-(1,1-dimetil-heptil)-2-[(1R,3S)-3--hidroxiciclo-hexil]-fenol
CP-47,497-C6 homólogo	–	5-(1,1-dimetil-hexil)-2-[(1R,3S)-3-hidroxiciclo-hexil] -fenol
CP-47,497-C8 homólogo	–	5-(1,1-dimetiloctil)-2-[(1R,3S)-3-hidroxiciclo-hexil]-fenol

CP-47,497-C9 homólogo	– 5-(1,1-dimetilnonil)-2-[(1R,3S)-3-hidroxiciclo-hexil]-fenol
CP-55,244	– (2S,4S,4aS,6R,8aR)-6-(hidroximetil)-4-[2-hidroxi-4-(2-metiloctan-2-il)fenil]-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-decahydronaphthalen-2-ol
CP-55,940	– 2-[(1R,2R,5R)-5-hidroxi-2-(3-hidroxipropil) ciclohexil]-5-(2-metiloctan-2-il)fenol
CPP	– Clorofenilpiperazina
DART-TOF	– Análise directa em tempo real com espectrometria de massa time-of-flight
DGS	– Direção-Geral da Saúde
DSM.IV	– <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders- Fourth Edition</i>
DZP	– 1,4-dibenzilpiperazina
EMCDDA	– European Monitoring Center for Drugd and Drug Addiction
FAAH	– Ácidos gordos amidados
GABA	– Ácido gama-aminobutirico
GC-FID	– Cromatografia gasosa com detetor de ionização de chama
GC-MS	– Cromatogarfia gasosa com esptrometria de massa
GPR55	– Recetor acoplado a proteínas G 55
HPLC	– <i>High-performance liquid chromatography</i> (Cromatografia líquida de alto rendimento)
HPLC – MS/MS	– Cromatografia líquida de alto rendimento com espectrometria de massa
HU-210	– 1,1-dimetil-heptil11-hidroxitetra-hidrocanabinol
IC-10	– <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problem 10th Revision</i>
IV	– Infravermelho
INFARMED	– Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
JWH-007	– 1-pentil2-metil3-(1-naftoil)indol
JWH-015	– 1-propil2-metil3-(1-naftoil)indol

JWH-018	–	naftalen-1-il(1-pentilindol3-il)metanona
JWH-018/derivado adamantoílo	–	1-pentil3-(1--adamantoíl)indol
JWH-019	–	1-hexil3-(1-naftoil)indol
JWH-073	–	1-butil3-(1-naftoíl)indol
JWH-073/ derivado metílico	–	1-butil3-(1-(4-metil)naftoil)indol
JWH-081	–	1-pentil3-(4-metoxi1-naftoil)indol
JWH-098	–	4-metoxinaftalen-1-il-(1-pentil-2-metilindol-3-il)metanona
JWH-122	–	1-pentil3-(4-metil1-naftoíl)indol
JWH-149	–	4-metil-1-naftalenil)(2-metil-1-pentil-1H-indol-3-il)metanona
JWH-175	–	1-pentolindol-3-il)naftalen-1-ilmetano
JWH-176	–	1-([(1E)-3-pentilinden-1-ilidino]metil)naftaleno
JWH-184	–	3-[(4-metil-1-naftalenil)metil]-1-pentil-1H-indol
JWH-185	–	3-[(4-metoxi-1-naftalenil)metil]-1-pentil-1H-indol
JWH-192	–	1-(2-morfolin-4-iletil)indol-3-il)-4-metilnaftalen-1-ilmetano
JWH-193	–	1-(2-morfolin-4-iletil)indol-3-yl)-4-metilnaftalen-1-ilmetanona
JWH-195	–	1-(2-morfolin-4-iletil)indol-3-yl)-naftalen-1-ilmethano
JWH-196	–	2-metil-3-(1-naftalenilmetil)-1-pentil-1H-Indol
JWH-197	–	2-metil-1-pentil-1H-indol-3-il-(4-metoxi-1-naftil)metano
JWH-198	–	1-(2-morfolin-4-iletil)indol-3-il)-4-metoxinaftalen-1-ilmetanona
JWH-199	–	1-(2-morfolin-4-iletil)indol-3-il)-4-metoxinaftalen-1-ilmetano
JWH-200	–	1-[2-(4-morfolino)etil]-3-(1--naftoíl)indol
JWH-203	–	2-(2-clorofenil)-1-(1-pentilindol3-il)etanona
JWH-210	–	1-pentil3-(4-etil1-naftoil)indol
JWH-250	–	1-pentil3-(2-metoxifenilacetil)indol
JWH-251	–	2-(2-metilfenil)-1-(1-pentil1H-indol3--il)metanona
JWH-307	–	(5-(2-fluorofenil)-1-pentilpirrol3-il)--naftalen1-il-metanona

JWH-398	–	1-pentil3-(4-cloro1-naftoíl)indol
LC-MS/MS	–	Cromatografia liquida com espectrometria de massa
MAM-2201	–	(1-(5-fluoropentil)-1H-indol3-il)(4--metil1-naftalenil)-metanona
MAPK	–	Proteínas Kinases ativadas por mitogénio
MBZP	–	1-metil-4-benzilpiperazina
MDMA	–	3,4-methylenedioxi-N-metilamfetamina
MDPV	–	Metilenodioxiprovalerona
mRNA	–	Mensageiro do ácido ribonucleíco
NaOH	–	Hidróxido de sódio
NCSL	–	<i>National Conference of State Legislatures</i>
NMDA	–	N-metil D-aspartato
NMR	–	<i>Nuclear magnetic resonance</i>
O2050	–	(6aR,10aR)-3-(1-metanesulfonilamino-4-hexin-6-il)-6a,7,10,10a-tetrahidro-6,6,9-trimetil-6H-dibenzo[b,d]pirano
RCS-4	–	(4-metoxifenil)(1-pentil1H-indol3-il) metanona
RCS-8	–	1-(2-ciclohexiletil)-3-(2-metoxifenilacetil)indol
SICAD	–	Serviço de Intervenção nos Comportamentos Aditivos e nas Dependências
SR141716/ rimonabanto	–	5-(4-Clorofenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-N-(piperidin-1-il)-1H-pirazole-3-carboxamida
STS-135	–	N-(adamantan-1-il)-1-(5-fluoropentil)-1H-indol-3-carboxamida
TFMPP	–	1-3-trifluorometil-fenilpiperazina
TRPV1	–	<i>Transient receptor potential vanilloid receptor</i> (Recetor transiente potencial vaniloide)
UGT1A1	–	UDP-glucuronosiltransferase 1-1
UGT1A3	–	UDP-glucuronosiltransferase 1-3
UGT1A7	–	UDP-glucuronosiltransferase 1-7
UGT1A9	–	UDP-glucuronosiltransferase 1-9

UGT1A10	–	UDP-glucuronosiltransferase 1-10
UGT2B7	–	UDP-Glucuronosiltransferase-2B7
UNODC	–	<i>United Nations Office for Drugs and Crime</i>
UR-144	–	(1-pentilindol3-il)-(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)metanona
UV	–	Ultravioleta
WIN 48,098/ Pravadolina	–	(4-metoxifenil)-[2-metil1-(2-morfolin4-il-etil)indol-3-il]metanona
WIN 55,212-2	–	R)-(+)-[2,3-Dihydro-5-methyl-3-(4-morpholinylmethyl)pyrrolo [1,2,3-de]-1,4-benzoxazin-6-yl]-1-napthalenylmethanone
XLR-11	–	5"-fluoro-UR-144

1. Introdução

Nos últimos anos tem vindo a registar-se um pouco por todo o mundo, um fenómeno de proliferação de comercialização e consumo de drogas legais conhecidas por *legal highs*. Este termo remete para substâncias psicoativas de origem sintética ou natural que estão disponíveis em *smart shops*¹ ou sítios da internet dedicados à sua venda, podendo ser adquiridas e possuídas sem quaisquer restrições legais (Żukiewicz-Sobczak *et al.*, 2012). O mercado destas substâncias tem tido um aumento muito significativo, quer pela facilidade de aquisição dos produtos e pelas lojas *on-line*, mas também, quer pela atenção dada pelos *media*. As tentativas de restringir legalmente o consumo ou a venda desta substâncias resultam muitas vezes no desenvolvimento de novas moléculas e formas disponíveis para consumo, para as tornar legais e dificultar a análise laboratorial dos seus compostos (Schmidt, Schmidt, Sharma, Schifano, & Feinmann, 2011).

Estes produtos disponibilizam pouca ou nenhuma informação ao consumidor sobre a sua composição quer qualitativa quer quantitativa, sendo geralmente apresentada apenas no rótulo a designação de “Impróprio para consumo humano” (vide exemplo na figura 1). Esta é uma forma de tentar evitar repercussões legais, pois desta forma as informações relativas à segurança da sua utilização deixam de ser necessárias. Este subterfúgio também evita a referência efeitos adversos ou interações, o que pode muitas vezes levar a eventos adversos e mesmo a casos de hospitalizações por parte de utilizadores menos experientes, pela errada suposição de que estes produtos são perfeitamente seguros (Hillebrand, Olszewski & Sedefov, 2010).

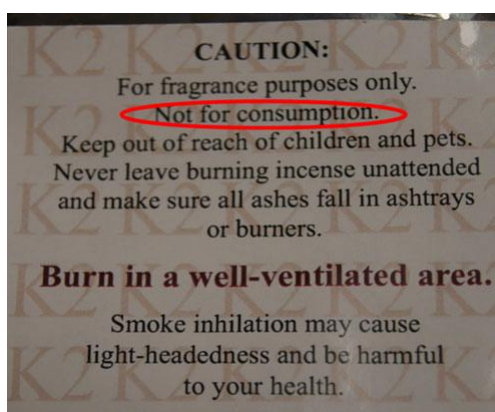


Figura 1 - Rótulo de um produto de “*spice*” com o aviso de não consumo.

Fonte: Adaptado de Spaderna, Addy, & D’Souza, (2013)

¹ Estabelecimentos comerciais de venda de drogas legais. Em Portugal, estes estabelecimentos estão atualmente proibidos de vender os produtos contendo substâncias constantes de uma lista de aprovada por Portaria do Governo (Ministério da Saúde, 2013b).

As substâncias designadas *legais highs* têm como objetivo mimetizar os efeitos das drogas ilegais e estão disponíveis em variadas formas, sejam misturas herbais para inalar, como as conhecidas *spices*, materiais e extratos de plantas, substâncias em pó ou em formato de comprimidos, sais de banho, fertilizantes ou incensos (Jerry, Collins & Stroom, 2012).

As substâncias vulgarmente vendidas em *smart shops*, como sais de banho, são constituídas por diversos componentes farmacologicamente ativos, sendo os mais comuns as catinonas sintéticas, como a 3,4- metilenodioxiprovalerona (MDPV), a mefedrona, as metcatinonas, ou as metedronas (Rosenbaum, Carreiro & Babu, 2012). Estes compostos sintéticos atuam como inibidores do *reuptake* de dopamina e noradrenalina, funcionando como estimulante, enquanto a 4-metilcatinona (mefedrona), também um potente estimulante, pensa-se que atue por inibição do *reuptake* da dopamina e serotonina (German, Fleckenstein & Hanson, 2013). Tal como os outros derivados das catinonas, estes compostos têm uma ação semelhante à das anfetaminas, sendo que a distinção entre metcatinonas e metanfetaminas é feita através da sua estrutura, pela presença de um grupo carbonil (Dargan, Albert, & Wood, 2010). As catinonas sintéticas apresentam efeitos comuns, tais como episódios de euforia ou inibição de apetite mas, também, efeitos adversos comuns pelo seu consumo, nomeadamente, toxicidade simpaticomimética, hipertensão, taquicardia ou agitação, podendo também resultar em tremores ou em sintomas psicóticos como paranoias, alucinações e desordens do sono. Há ainda outros sinais do consumo destas substâncias, como agressividade, ansiedade, dores no peito, confusão, náuseas e vômitos (Dargan *et al.*, 2010; Regan, Mitchelson & Macdonald, 2011). A Mefedrona também está presente em outros produtos à venda nestas lojas, comercializados, não só sob a forma de sais de banho, mas também como inseticidas, fertilizantes ou produtos químicos variados com nomes comerciais como “*meow meow*” e “*M-Cat*”, consumidos por via oral ou inalatória. A maioria tem indicado na sua embalagem que é impróprio para consumo humano (Dargan *et al.*, 2010; Rosenbaum *et al.*, 2012).

A Sálvia constitui outra substância facilmente adquirida tanto em *smart shops* como na internet, e com uma potente ação alucinogénica (Wu, Woody & Yang, 2011). Estes produtos derivam da planta *Salvia divinorum*, oriunda do México e utilizada há séculos pelos indígenas, de forma a proporcionar experiências alucinatórias através da mastigação das suas folhas secas, ou realizando infusões com as mesmas (Travis, Ray, & Marlowe, 2012). Os produtos derivados da Sálvia são muitas vezes procurados

devido à dificuldade em detetar esta substância nos testes regulares de controlo de drogas e pela aparente segurança na sua utilização (Babu, McCurdy, & Boyer, 2008). O principal composto ativo da Sálvia é o *Salvinorium A*, um agonista dos recetores opióides K, que lhe confere as propriedades alucinogénias, analgesia, diurese. No entanto, apesar da sua ação nos recetores opióides, são bastante raros os casos de depressão respiratória pelo seu consumo (Wu *et al.*, 2011). Produtos contendo Sálvia são geralmente administrados por via bucal, por mastigação, ou via inalatória, sendo a duração dos efeitos variável, consoante a via de administração (Rosenbaum *et al.*, 2012). De acordo com um estudo realizado por Schmit e seus colaboradores em 2005, o consumo por via bucal tem um início de ação de poucos segundos e os efeitos podem durar até uma hora. Já por via pulmonar, também causa alucinações em segundos, mas os seus efeitos duram entre 20 a 30 minutos (Schmidt *et al.*, 2005). Os efeitos observados da inalação destes compostos são variados e incluem alterações visuais psicadélicas, alterações de humor, de sensações somáticas e da perceção da realidade e do individuo (Travis *et al.*, 2012; Wu *et al.*, 2011). Apesar do pequeno número de estudos científicos sobre a sua toxicidade, não são raros os riscos de estados psiquiátricos, como alucinações permanentes, associados ao uso repetido de Sálvia, principalmente em indivíduos jovens. Podem resultar ainda do consumo de Sálvia reações de ansiedade intensa, disforia, mas também sintomas de privação, como cefaleias ou tonturas que podem durar algumas horas (Kelly, 2011; Wu *et al.*, 2011). Estes produtos que são maioritariamente inalados com cachimbos, como acontece com a marijuana, não apresentam efeitos se forem ingeridos, uma vez que são possivelmente inativados enzimaticamente, ou por efeito de primeira passagem (Schmidt *et al.*, 2005).

O kratom (*Mytragina speciosa*) é uma planta originária do sudeste asiático cujas folhas são também comercializadas sob a forma de misturas herbais, pós e pastilhas, encontrando-se disponível em grande parte das lojas virtuais de drogas legais. As folhas desta espécie contêm mais de vinte alcaloides como a mitragina, a especiociliatina, a especioginina e a mitraciliatina (Arndt *et al.*, 2011). A espécie mais abundante de opióide presente neste produto é a mitragina, que se pensa atuar nos recetores opióides mu e delta supraespinais, assim como nas vias serotoninérgicas e noradrenérgicas da medula espinal (Shamima *et al.*, 2012). A Mitragina é cerca de treze vezes mais potente que a morfina, apresentando propriedades analgésicas, anti-inflamatórias, antipiréticas, antitússicas, antihipertensoras, antidiarreicas e anestésicas locais (Kamal, *et al.*, 2012; Kumarnsit, Keawpradub & Nuankaew, 2007). Estes alcaloides podem ter efeitos

opióides ou efeitos semelhantes à cocaína, resultando em propriedades estimulantes, consoante a dose. Em baixas concentrações tem efeitos estimulantes, enquanto em concentrações mais elevadas, exerce efeitos típicos dos opióides. Os seus efeitos adversos são idênticos aos da maioria dos opióides e, dependendo da dose, podem originar náuseas, vômitos, diarreia, tremores, psicoses, mas também síndrome de abstinência após o seu consumo crónico, como apresentam diversos *case-reports* (Babu *et al.*, 2008; Arndt *et al.*, 2011).

Comprimidos publicitados para festas constituem outro conjunto de produtos encontrados em *smart shops*. Estes raramente apresentam a sua composição descrita nas embalagens, sendo a maioria constituída por derivados de piperazinas, um fármaco originalmente desenvolvido como antihelminta e com propriedades semelhantes a anfetaminas (Żukiewicz-Sobczak *et al.*, 2012). Os comprimidos derivados de piperazinas, vulgarmente conhecidos por *ecstasy*, constituem uma alternativa legal ao MDMA e são compostos maioritariamente por derivados como 1-metil-4-benzilpiperazina (MBZP), 1-benzilpiperazina (BZP), 1-3-trifluorometil-fenilpiperazina (TFMPP), clorofenilpiperazina (CPP) e 1,4-dibenzilpiperazina (DZP) (Schmidt *et al.*, 2005; Żukiewicz-Sobczak *et al.*, 2012)

Em termos farmacológicos, o BZP, um dos principais constituintes destes comprimidos, apresenta efeitos maioritariamente serotoninérgicos através da inibição do *reuptake* de serotonina, agonismo dos recetores e inibição do transporte de serotonina (Staack, 2007). Já o TFMPP atua de uma maneira semelhante às anfetaminas tradicionais, libertando as reservas de serotonina (Rosenbaum *et al.*, 2012). Os principais efeitos destes compostos são euforia, agitação e aumento do estado de alerta, mas também psicoses, insónia, palpitações e taquicardia (Dargan *et al.*, 2008; Elliott & Smith, 2008), embora estes efeitos sejam dose-dependentes. Os comprimidos, que são menos potentes que o MDMA, possuem doses comuns de 75 a 150mg de BZP e os seus efeitos podem durar cerca de 6 a 8 horas. No entanto, uma vez ingeridos demoram cerca de 2 horas a ter efeito, o que pode provocar o consumo de vários comprimidos com a intenção de iniciar mais rapidamente o efeito (Bye, Munro-Faure, Peck & Young, 1973; Gee, Richardson, Woltersdorf & Moore, 2005).

Facilmente encontradas nestas lojas são as substâncias designadas de adubos, incensos ou *spices*, apresentadas sob a forma de misturas de ervas e folhas secas (vide figura 2), como a *Pedicularis densiflora*, a *Nymphacea caerulea*, a *Leonotis leonurus*, a *Leunurus sibiricus*, a *Carnavalia maritima*, a *Scutellaria nana*, a *Nelumbo nucifera*, a

Rosa canina, a *Althaea officinalis* e a *Zornia latifolia* às quais são adicionados canabinóides sintéticos (Sedefov *et al.*, 2009). Estas espécies de plantas são muitas vezes escolhidas por serem consideradas pelo público-alvo das *smart shops* como substitutos da marijuana. No entanto, grande parte das plantas utilizadas nas misturas herbais não apresenta atividade psicoativa com a exceção da *Pedicularis densiflora* e da *Leonotis leonurus* (Sedefov *et al.*, 2009). Para além da presença dos canabinóides sintéticos, estas misturas, vistas como seguras pelos consumidores, contêm plantas sobre as quais, muitas vezes, se desconhece a atividade farmacológica e toxicológica, podendo conter materiais tóxicos, tais como metais pesados, pelo que seria aconselhável a elaboração de estudos mais intensivos destes produtos, de forma a conhecer as totais repercussões para a saúde pública do consumo de *spices*.



Figura 2 - Mistura herbal de *spice*.

Fonte: Adaptado de *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction* (EMCDDA), (2011).

Dentro da gama de produtos classificados como *spices* encontram-se os nomes comerciais *Spice Silver*, *Spice Gold*, *Spice Diamond*, *Spice Arctic Synergy*, *Spice Tropical Synergy*, *Spice Egypt*, *Yucatan Fire*, *Smoke*, *Sence*, *ChillX*, *Highdi's Almdröhner*, *Earth Impact*, *Gorillaz*, *Skunk*, *Genie*, *Galaxy Gold*, *Space Truckin*, *Solar Flare*, *Moon Rocks*, *Blue Lotus*, *Aroma* e *Scope*. Há que referir que esta enumeração é realizada a título de exemplo e pode rapidamente ficar desatualizada, uma vez que surgem no mercado novos produtos com grande frequência. As *spices* estão disponíveis para compra na internet ou em lojas especializadas, como as *smart shops*, desde, pelo menos, 2006 embora alguns relatórios do *European Monitoring Center For Drugs And Drug Addiction* sugiram que o fenómeno se tenha iniciado em 2004. As *spices* são vendidas sem quaisquer restrições, geralmente em saquetas, que referem apenas parte

dos seus ingredientes, nunca fazendo referência a substâncias sintéticas, pulverizadas para a mistura (Auwärter *et al.*, 2009).

As *spices* podem ser fumadas com cachimbos de água, inaladas, ou administradas em infusões (Dresen *et al.*, 2010). O modo mais comum de administração destas substâncias é por inalação, pois devido ao facto de a maioria dos canabinóides sintéticos serem altamente lipofílicos, de não se decomporem em condições de fumo e de já se encontrarem na forma psicoativa estável, daí resulta um início de ação mais rápido, não sendo preciso o aquecimento para serem ativadas como acontece com a canábis (Sedefov *et al.*, 2009).

Tem sido observado um grande aumento da popularidade do consumo de *spices* por diversos motivos como a facilidade da sua aquisição, pelo facto de serem dificilmente detetados em fluidos biológicos, terem um estatuto legal e pelos consumidores terem acesso a um elevado nível de informação na internet sobre a sua utilização, nomeadamente sobre quais as misturas adequadas para obter os efeitos pretendidos (Schifano *et al.*, 2009). As *spices* são muitas vezes tratadas com substâncias que alteram as suas características visuais ou olfativas de forma a oferecerem uma perceção mais agradável ao utilizador, disponibilizando uma grande variedade de produtos, como se observa na figura 3 (Sobolevsky, Prasolov & Rodchenkov, 2010).



Figura 3 - Exemplos de produtos disponíveis no mercado, contendo canabinóides.

Fonte: Adaptado de Spaderna *et al.*, (2013).

Os seus principais utilizadores são indivíduos mais jovens, utilizadores de canábis que efetuam regularmente testes de controlo de substâncias, ou aqueles que tiveram más experiências com marijuana, pois as *spices* são muitas vezes vistas como

alternativas seguras aos canabinóides tradicionais (Sedefov *et al.*, 2009). No entanto, por serem legais, estes produtos oferecem uma falsa sensação de segurança. Além disso por serem misturas herbais levando os utilizadores a acreditar que são naturais, o que não acontece. Os canabinóides identificados em produtos como os *spices* não são fitocannabinóides como o tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) mas sim canabinóides sintéticos, com estruturas químicas e atividade nos recetores, diferentes dos naturais (Fattore & Fratta, 2011). Devido ao rápido crescimento da sua comercialização, e aos perigos associados ao fenómeno dos canabinóides sintéticos, este trabalho focar-se-á no estudo desta problemática, de forma a melhor esclarecer as diversas envolventes que fazem destas moléculas um tema relevante em termos de saúde pública.

2. Características e Mecanismos de Ação conhecidos dos Canabinóides Sintéticos

a. Canabinóides Sintéticos

Os canabinóides sintéticos que são adicionados às misturas herbais que compõem as *spices*, foram inicialmente desenvolvidos por investigadores que estudavam os diferentes mecanismos bioquímicos e moleculares do sistema endocanabinóico (Sedefov *et al.*, 2009). É importante referir que não existe qualquer autorização do uso destas substâncias do ponto de vista clínico na União Europeia, tendo em conta a dificuldade de separar os potenciais efeitos desejados dos seus efeitos adversos. Além disso, os estudos relativos à segurança do seu uso em humanos são escassos, não existindo uma informação oficial sobre a extensão total dos seus efeitos e perfil de segurança. Apesar destas moléculas apresentarem efeitos relativamente semelhantes aos do Δ^9 -THC, não é possível extrapolar o risco associado ao seu uso (Sedefov *et al.*, 2009)

Após o seu consumo é possível observar uma grande variedade de efeitos, nomeadamente taquicardia, mudanças de humor, xerostomia, alterações cognitivas e percecionais, redução de movimento e, em alguns casos, possível perda de consciência, entre outros que serão abordados em maior profundidade nos capítulos seguintes (Sedefov *et al.*, 2009; Benford & Caplan, 2011; Every-Palmer, 2011).

b. Recetores Canabinóides

As moléculas presentes nos *spices* e noutros produtos vendidos em *smart shops*, são definidas como substâncias que possuem estruturas químicas que lhes permitem ligar-se a um ou aos dois recetores específicos acoplados a proteínas G presentes no corpo humano, os recetores CB1 e CB2 (Howlett *et al.*, 2002; Auwärter *et al.*, 2009).

(1) Recetores CB1

O recetor CB1 constitui um complexo sistema recetor acoplado a proteínas G, com uma estrutura de recetor com sete domínios transmembranares e cujo mRNA é encontrado no córtex cerebral, hipocampus, gânglios basais, amígdalas, áreas sensitivas e motoras, espinal medula e outros tecidos neuronais, existindo em maior número no cérebro do que recetores de dopamina, noradrenalina e serotonina e 10 vezes mais do que recetores opióides (Howlett *et al.*, 2002; Joy, Watson Jr & Benson Jr, 1999). No entanto, não existe praticamente qualquer identificação da sua presença nos centros

respiratórios, o que pode explicar a baixa mortalidade do uso excessivo de canábis (Robson, 2001). Como é possível observar na Figura 4, a sua ativação conduz a uma série de reações como, a inibição da despolarização neuronal, inibição da adenilil ciclase (AC), com decréscimo dos níveis celular de cAMP, inibição dos canais de cálcio e ativação interna dos canais de potássio, diminuição da geração do potencial de ação e à diminuição da libertação de neurotransmissores inibitórios e excitatórios, (Mackie, Lai, Westenbroek, & Mitchell, 1995). Estas ações a nível da sinalização sináptica, levam assim a uma diminuição da excitação celular, pela proximidade dos terminais nervosos e diminuem, tanto a transmissão nervosa excitatória, como a inibitória (Kreitzer & Regehr, 2001). A estimulação destes recetores conduz igualmente à fosforilação e ativação de proteínas kinases ativadas por mitogénio (MAPKs), também designadas por kinases reguladas por sinais extracelulares, ERK, que pode resultar em fatores de transcrição nuclear ou conduzir a alterações em processos de transcrição, tradução, proliferação, diferenciação e forma e motilidade celular (Bouaboula *et al.*, 1995; Derkinderen *et al.*, 2003).

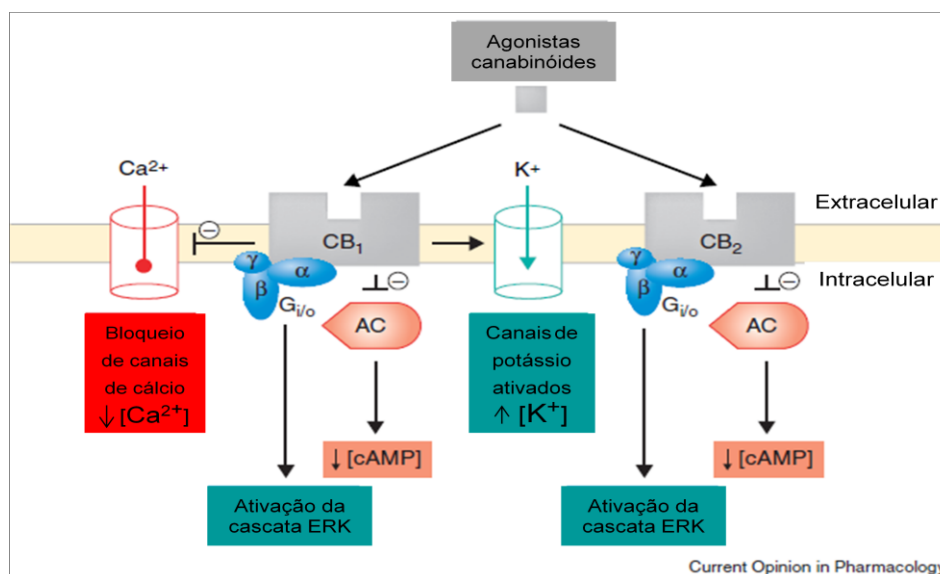


Figura 4 – Mecanismo de ativação dos recetores CB1 e CB2.

Fonte: Adaptado de Izzo, Mascolo & Capasso, 2001.

A sua ação no sistema nervoso periférico também está presente nas fibras nervosas e no sistema nervoso autónomo (Pertwee, Stevenson, Elrick, Mechoulam & Corbett, 1992). Os recetores CB1 são considerados como responsáveis pelas respostas do sistema nervoso central ao Δ⁹-THC, tanto fisiológicas como psicotrópicas e é pela expressão em terminais sinápticos que também modulam a libertação dos neurotransmissores GABA e glutamato, cuja ação inibitória é bastante conhecida

(Hoffman & Lupica, 2000). O uso de agonistas deste recetor provoca uma diminuição na libertação de neurotransmissores como o GABA e o glutamato, levando aos efeitos característicos da utilização de canabinóides como analgesia, sedação, alteração de memória, euforia e disforia, efeitos cognitivos, náuseas e inibição de espasmos musculares (Pistis, Porcu, Melis, Diana & Gessa, 2001).

(2) Recetores CB2

Os recetores CB2 que, tal como CB1, quando ativados diminuem a acumulação de cAMP, estão presentes predominantemente no sistema imunitário, nomeadamente em órgãos linfoides, timo, medula óssea, pâncreas, macrófagos, mastócitos, linfócitos B e T (Bouaboula *et al.*, 1993; Munro, Thomas, & Abu-Shaar, 1993). Diversos estudos associam estes recetores à atividade imunomoduladora de alguns canabinóides, embora não sejam os únicos responsáveis, uma vez que transcriptases dos recetores CB1 existem em algumas células e tecidos do sistema imunitário. Relativamente à extensão total da sua atividade fisiológica, esta é ainda pouco conhecida, embora seja sugerido que desempenhe um papel fulcral na regulação da dor e da inflamação, modulando a dor pela diminuição da libertação de agentes nociceptivos como histamina e agente P (Chin, Murphy, Huffman & Kendall, 1999).

Existem ainda outros recetores canabinóides, cuja atividade e estruturas são ainda pouco conhecidas, como é o caso do recetor transiente potencial amiloide 1 (TRPV1), que se julga estar relacionado com os mecanismos da dor e da inflamação e ainda o recetor acoplado à proteína G55 (GPR55), possível modulador de mecanismos relacionados com o controlo da ansiedade (Zygmunt, Julius, Di Marzo, & Högestätt, 2000).

c. Tipos de Canabinóides

De forma a melhor compreender as diferenças estruturais e de atividade dos diferentes compostos que atuam nestes recetores, autores como Howlett *et al.*, (2002) sugeriram uma classificação dos agonistas dos recetores canabinóides que os divide em:

- Canabinóides clássicos;
- Canabinóides não clássicos;
- Canabinóides híbridos;
- Aminoalquilindoles;
- Eicosanóides

- Outros.

(1) Canabinóides clássicos

Segundo Howlett *et al.*, (2002), os canabinóides classificados como clássicos são moléculas derivadas de dibenzopirano ABC-tricíclico que podem provir da planta *C. Sativa*, ou de análogos de origem sintética. Os exemplos mais conhecidos dentro dos canabinóides clássicos são o tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), por ser o principal constituinte psicotrópico da planta da Canábis, bem como as espécies sintéticas desacetil-1-nantradol e HU-210 (Howlett *et al.*, 2002). O Δ^9 -THC exerce um efeito de agonista parcial para o recetor CB1 e tem menor atividade intrínseca para os CB2, apesar de ter igual afinidade para se ligar a cada um dos recetores (Pertwee, 2001). Por outro lado, o canabinóide clássico sintético HU-210($C_{25}H_{38}O_3$) (*vide* tabela 1) é um potente agonista dos recetores CB1 e CB2, cuja afinidade é muito superior à dos restantes canabinóides neste grupo e, como tal, possui uma duração de efeitos farmacológicos bastante superior, possivelmente devido à presença de uma cadeia lateral dimetilheptil em vez da cadeia lateral pentil (Pertwee, 2010). De acordo com diversos estudos de relação estrutura-atividade, algumas especificidades necessárias para que haja uma ligação bem-sucedida com o recetor CB1 são (Loev, Bender, Dowalo, Macko, & Fowler, 1973; Howlett *et al.*, 2002):

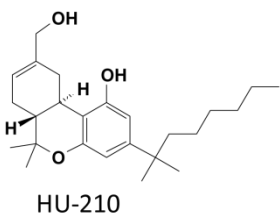
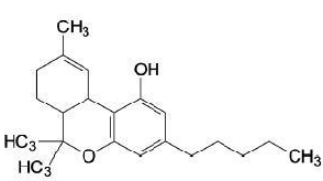
- Disponibilidade do grupo aromático hidróxil que tem de estar livre para se ligar;
- O tamanho C-11 do grupo hidróxil, na medida em que conduz à inativação da molécula ao passo que uma monohidroxilação produz metabolitos ativos; da cadeia lateral em C-3, que pode conter ou não apenas carbono;
- Dihidroxilação na posição;
- Hidroxilação no carbono 1 da cadeia lateral C-3, porque inativa a molécula e em C-3 produz metabolitos ativos;
- Alquilação na posição C-4 porque inibe a atividade, enquanto que em C-2 mantém a atividade.
- A presença de electrocarbonis, tanto em C-2 como em C-4, porque inibe a actividade.

É de referir que estes estudos apenas verificaram a ligação ao recetor, que é o primeiro passo na transdução do sinal, logo não referem qualquer inativação que possa ocorrer na molécula, comprometendo assim a sua atividade. Tal não acontece quando se

estuda os efeitos da estereoquímica nestas moléculas. Bisogno e os seus colaboradores, utilizaram o Δ^9 -THC e verificaram que o enantiómero (-)(6aR,10aR) apresentava maior afinidade para o recetor CB1 que o seu enantiómero (+), e o oposto para canabinóides clássicos como (+)-CBD e o (+)-5'-dimetilheptil-CBD (Bisogno *et al.*, 2001).

Tabela 1 - Estrutura química dos canabinóide clássicos HU-210 e Δ^9 -THC

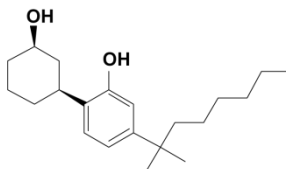
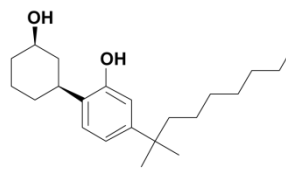
Adaptado de UNODC, 2009.

Composto	HU-210	Δ^9 -THC
Família/grupo	Canabinóide clássico	Canabinóide clássico
Estrutura química	 HU-210	

(2) Canabinóides não clássicos

Os canabinóides não clássicos são caracterizados por serem análogos bicíclicos ou tricíclicos do tetrahydrocannabinol sem a presença do seu anel de dihidropirano, tendo sido criados por investigadores da Pfizer aquando dos estudos de relação estrutura-atividade em canabinóides clássicos (Melvin, Johnson, Harbert, Milne, & Weissman, 1984). Um dos canabinóides não clássicos mais estudados é o CP-55,940, que apresenta níveis de afinidade para os recetores, semelhantes aos do canabinóide clássico HU-210, ligando-se com a mesma afinidade, tanto a recetores CB1 como CB2. Esta molécula é também menos lipofílica que o Δ^9 -THC e apresenta uma atividade *in vivo* 10 a 50 vezes mais potente do que o tetrahydrocannabinol, comportando-se como um agonista total, ao contrário das espécies clássicas (Howlett, Johnson, Melvin, & Milne, 1988; Pertwee, 2001). Outras espécies de referência dos canabinóides não clássicos são o CP-47,497, e o CP-55,244 que apresentam uma afinidade para o recetor CB1 ainda maior que o CP-55,940 (Howlett *et al.*, 2002; Pertwee, 2010). De facto, o composto CP-47,497 e os seus homólogos em C7, C8, C9 (*vide* tabela 2) têm uma atividade muito superior ao Δ^9 -THC e eram uma das espécies de canabinóides sintéticos mais prevalentes antes da maioria dos países adotar medidas legais para proibir estas moléculas (Weissman, Milne, & Melvin, Jr 1982; Gurdal *et al.*, 2013).

Tabela 2 - Estruturas químicas das espécies CP-47,497 e CP-47,497-C8
Adaptado de UNODC, 2009.

Composto	CP-47,497	CP-47,497-C8
Família/grupo	Canabinóide não clássico	Canabinóide não clássico
Estrutura química	 <p>CP-47,497</p>	 <p>CP-47,497-C8</p>

(3) Eicosanóides

Os eicosanóides são um grupo de canabinóides sintéticos, em que os melhores exemplos são os agonistas endógenos dos recetores canabinóides 2-araquidonoilglicerol e a anandamida (Pertwee, 2001; Howlett *et al.*, 2002). Esta última é uma amida ácida gorda com atividade semelhante ao Δ^9 -THC, atuando como agonista parcial para os recetores CB1 e CB2, embora tenha menor atividade para os recetores CB2, tal como o Δ^9 -THC, apesar da sua afinidade para este recetor ser ainda menor do que a do tetrahidrocanabinol (Bayewitch *et al.*, 1995; R. Pertwee, 2001). A molécula da anandamida pode ser alterada estruturalmente, originando análogos com centros quirais, de forma a aumentar a seletividade para os recetores canabinóides como é o caso do isómero R(+) da metanandamida, que tem nove vezes mais afinidade para os recetores CB1 que o seu isómero S(+) (Howlett *et al.*, 2002). A alteração da seletividade para o recetor do isómero R(+), deve-se à introdução de um grupo metilo no carbono 1 da anandamida que lhe confere uma maior resistência à ação da hidrolase de ácidos gordos amidados (FAAH) (Abadji *et al.*, 1994). Tal como em outras espécies de canabinóides, também para a anandamida foram realizados estudos de relação estrutura-atividade; no entanto, ao analisar as conclusões destes estudos, há que ter em conta que a anandamida é um agonista para recetores que não CB1 e CB2 e que alguns dos seus metabolitos têm atividade farmacológica (Ross *et al.*, 2001). Segundo um estudo efetuado por Martin, Mechoulam e Razdan (1999), a substituição do grupo hidróxil por um grupo metil, éter, ou fenil diminui a sua atividade, a introdução de um aminho ou carboxilo cessa a atividade e a substituição do amido por um grupo alquilo, fluoroalquilo ou hidroxilalquilo aumenta a atividade. A introdução de um grupo alquilo substituinte aumenta a sua estabilidade (Martin *et al.*, 1999).

Tal como a anandamida, o 2-araquidonoilglicerol tem atividade agonista para os recetores CB1 e CB2, embora tenha uma maior atividade intrínseca para os recetores do que a primeira, mas menor eficácia para o recetor CB1 do que o CP 55,940 (Gonsiorek *et al.*, 2000; R. Pertwee, 2010).

(4) Aminoalquilindoles

O grupo dos aminoalquilindoles diferencia-se dos restantes, pois não deriva do Δ^9 -THC, mas de análogos estruturalmente modificados da pravadolina que inibem a ciclooxigenase e têm uma maior atividade nos recetores CB1 em comparação com os restantes canabinóides (Bell *et al.*, 1991). Esta família de canabinóides pode dividir-se ainda em outros ramos, tais como naftolindoles, de que fazem parte os prevalentes JWH-018, JWH-073, JWH-398, JWH-122, JWH-210, JWH-081, JWH-200 e WIN 55,212-2 (representados na tabela 3), fenilacetilindoles (JWH-250 e JWH-251), naftilmetilindoles e benzolindoles (pravadolina, AM-694, RSC-4) (Pertwee, 2001). Os aminoalquilindoles possuem uma elevada afinidade, tanto para os CB1 como CB2 (Howlett *et al.*, 2002).

A espécie R(+)-WIN 55,212-2 é uma das mais potentes *in vivo* e também uma das primeiras a ser descoberta (Acheson, Moore, Kuhn, Wilson & Swartzwelder, 2011), o que a tornou num dos exemplares mais estudados desta família de canabinóides. O WIN 55,212-2 tem uma estrutura semelhante à pravadolina, um inibidor da ciclooxigenase, o que também explica o seu carácter antinociceptivo (Wiley *et al.*, 1998).

Tanto a espécie WIN como os outros aminoalquilindoles manifestam todos os efeitos farmacológicos do Δ^9 -THC, ligando-se ao recetor CB1 de uma maneira diferente dos canabinóides clássicos e não clássicos, embora sejam escassas as informações relativas ao modo como o fazem (Martin *et al.*, 1991). Os seus locais de ligação foram alvo de diversos estudos ao longo do tempo, nos quais foram efetuadas pequenas alterações nas moléculas e depois realizadas demonstrações da presença ou ausência de atividade, como o caso dos estudos de Huffman, Dai, Martin, e Compton (1994), nos quais o substituinte aminoalquil é trocado por cadeias de n-aquil, ou nos estudos de Wiley *et al.*, (1998) e Kumar *et al.*, (1995), nos quais o núcleo índole é substituído, respetivamente por um anel pirol ou por um anel indeno (Huffman *et al.*, 1994; Kumar *et al.*, 1995; Wiley *et al.*, 1998). No entanto, sabe-se que a sua inativação é conseguida pela sua remoção dos recetores CB1 por parte de outros canabinóides,

através de competição, ou por antagonistas destes recetores como o caso do rimonabanto (Acheson *et al.*, 2011).

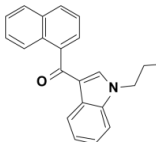
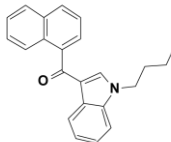
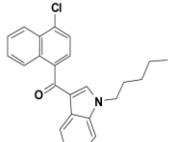
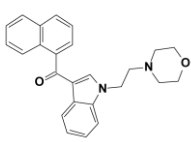
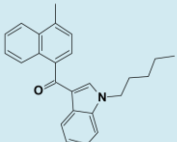
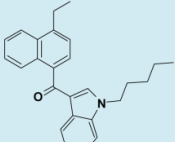
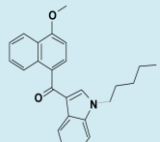
A família dos naftoilindoles, que engloba grande parte dos compostos com grande prevalência nos produtos com substâncias psicoativas, como o WIN 55,212-2, JWH-018, JWH-073, JWH-081, JWH-200 ou AM-2201 é caracterizado pela sua estrutura de 3-(1-naftoil)indol, com a substituição do átomo de azoto no anel índole por um grupo alquile haloalquil, alquenil, cicloalquiletil, icloalquimetil ou 1-(N-metil-2-piperidinil)metil, conforme tabela 3 (*National Conference of State Legislatures*, 2012).

Um dos aminolaquilindoles mais presentes nos *spices*, como, por exemplo, o *spice gold*, o *spice silver*, o *spice diamond* e outras misturas herbais comercializadas nas *smart shops*, é o AM678, também conhecido cientificamente como JWH-018(C₂₄H₂₃NO) (Acheson *et al.*, 2011). Esta substância, análoga do WIN 55,212-2 criada pelo Dr. John W. Huffman e de estrutura 1-pentil-3-(1-naftoil)indol, é um potente agonista canabinóide do recetor CB1, sendo oito vezes mais potente em atividade do que o Δ9-THC *in vitro*, sendo, por essa razão, utilizada como substituto legal da marijuana. Os seus efeitos comparativamente com os do Δ9-THC são mais curtos, sendo requerida uma menor dose para produzir os mesmos efeitos (Järbe, Vadivel & Makriyannis, 2011). Este canabinóide sintético inibe a libertação de neurotransmissores excitatórios e inibitórios consoante a sua concentração, possuindo processos de sinalização celular semelhantes a outros agonistas dos recetores CB1 (Atwood, Huffman, Straiker, & Mackie, 2010). A sua elevada atividade intrínseca e fácil produção levou a uma grande prevalência nos produtos classificados como *spices*, o que o transformou numa verdadeira droga de consumo, conduzindo a que muitos países, incluindo Portugal, criassem barreiras legais a esta substância, incluindo a proibição da sua comercialização (Rosenbaum *et al.*, 2012).

Contudo, ao mesmo tempo que são criadas leis que controlam estas substâncias, são desenvolvidos outros canabinóides com apenas pequenas alterações estruturais que escapam ao controlo da lei. Um exemplo deste fenómeno é o JWH-122, também conhecido como N-alquil-3-(1-naftoil)indol, presente em produtos como “lava red” (Ernst, Schiebel, Theuring, Lindigkeit, & Beuerle, 2011). Este canabinóide sintético tem demonstrado possuir uma potente atividade agonista nos recetores CB1 e uma constante de inibição (ki) baixa, comparativamente com outros aminoalquilindoles populares, como o JWH-018 (Lindigkeit *et al.*, 2009). Estes dois fatores podem explicar o facto de terem sido observados vários casos de *overdose* com o produto “lava red”, sabendo-se

que a concentração de canabinóide utilizada nesta mistura é semelhante à utilizada noutros produtos que não apresentam um historial tão vasto de hospitalizações (Ernst *et al.*, 2011).

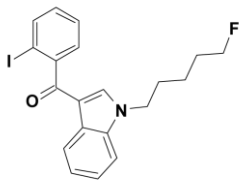
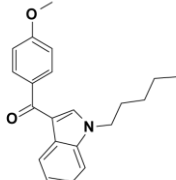
Tabela 3 - Estruturas químicas de alguns naftoilindoles.
Adaptado de UNODC, 2009

Composto	JWH-018	JWH-073	JWH-398	JWH-200
Família/grupo	Naftoilindol	Naftoilindol	Naftoilindol	Naftoilindol
Estrutura química	 JWH-018	 JWH-073	 JWH-398	 JWH-200
Composto	JWH-122	JWH-210	JWH-081	
Família/grupo	Naftoilindol	Naftoilindol	Naftoilindol	
Estrutura química	 JWH-122	 JWH-210	 JWH-081	

Os fenilacetilindoles caracterizam-se por possuírem uma estrutura de 3-fenilacetilindole e, tal como acontece com a família dos naftoilindoles, o átomo de azoto do anel indol pode ser substituído por grupos alquil haloalquil, alquenil, cicloalquiletil, icloalquimetil ou 1-(N-metil-2-piperidinil)metil, originando compostos como RCS-8, JWH-250, JWH-251, JWH-203 (*National Conference of State Legislatures*, 2012). Existem ainda, dentro da família dos aminoalquilindoles, compostos pertencentes aos grupos de naftilmetilindoles e benzoilindoles (vide tabela 4), fazendo parte destes últimos, moléculas como a AM-694, um potente agonista dos recetores CB1 e CB2, RSC-4 que é um análogo do JWH-018 e WIN-48,098, também conhecido como pravadolina (Dargan, Hudson, Ramsey, & Wood, 2011; *National Conference of State Legislatures*, 2012).

Existe ainda um conjunto de canabinóides que não pertence a nenhum dos grupos anteriores por razões estruturais, como é o caso dos diarilpirazoles, do antagonista dos recetores CB1 rimonabanto, dos naftilmetilindenos, derivados do naftaleno-1-il-(4-pentiloxinaftalen-1-il)metanona e dos naftoilpirroles como o JWH-307 (Pertwee, 2001).

Tabela 4 - Estruturas químicas de alguns benzolindoles
Adaptado de UNODC, 2009

Composto	AM-694	RSC-4
Família/grupo	Benzolindol	Benzolindol
Estrutura química	 AM-694	 RCS-4

d. Síntese de produtos contendo canabinóides sintéticos

(1) Métodos e locais de produção

Os métodos para a síntese de canabinóides dos vários grupos baseiam-se nas alterações estruturais referidas nos estudos de relação estrutura-atividade mencionados anteriormente. Para a maioria dos compostos, a adição de grupos alquila, halogênios, e alkoxil a um anel aromático ou a alteração do tamanho da cadeia lateral, parece demonstrar atividade canabimimética, podendo originar assim, através de diferentes combinações, milhares de agonistas diferentes dos recetores canabinóides (Melvin *et al.*, 1984) (Huffman *et al.*, 2005). No entanto, há que ter em conta mais uma vez, a estereoquímica, pois alguns estereoisómeros apresentam uma diferença considerável de atividade entre eles e mesmo a alteração de um centro assimétrico pode converter um agonista em antagonista. Como tal, a síntese de canabinóides clássicos e não clássicos é bastante mais complexa do que para compostos sem centros quirais, como a maioria dos aminoalquilindoles.

Já a síntese dos compostos comercializados, nomeadamente em *smart shops*, que contêm canabinóides sintéticos, baseia-se na mistura da substância ativa num solvente adequado, como a acetona ou o metanol, pulverizando ou misturando a solução resultante em folhas ou outras substâncias herbais, que depois são secas, de forma a conferir um aspeto mais “natural” ao produto (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2009; Musah, Domin, Walling & Shepard, 2012). Os canabinóides sintéticos são maioritariamente produzidos na China e depois distribuídos para o resto do Mundo, utilizando métodos de transporte e distribuição perfeitamente legais. Os processos de mistura são realizados em diversas partes do Mundo, principalmente em países com fáceis condições e métodos baratos de sínteses orgânica, em ambientes

industriais e utilizando equipamento rudimentar, como misturadoras de cimento (EMCDDA, 2009). Os locais onde se realizam as misturas herbais e a finalização do produto são muitas vezes difíceis de detetar, visto estas substâncias serem, em grande parte consideradas legais, vendidas através de lojas especializadas e em sites da internet, não gerando um nível de criminalidade suscetível do interesse das autoridades policiais especializadas (Sedefov *et al.*, 2009).

(2) Pureza dos canabinóides sintéticos

A pureza dos canabinóides sintéticos produzidos e utilizados para a manufatura dos produtos comercializados em *smart shops* é um importante parâmetro que se deve ter em conta, uma vez que a presença de impurezas pode constituir um fator determinante na existência de efeitos adversos específicos deste tipo de produtos. A pureza destes canabinóides é publicitada pelos vendedores como sendo superior a 99%, sem que exista qualquer documentação ou comprovativo de análise que apoie estas afirmações (Ginsburg, McMahon, Sanchez & Javors, 2012). A pureza é também raramente avaliada, existindo poucos estudos relativos a este parâmetro realizados no mercado Europeu. No entanto, um estudo realizado na Coreia do Sul demonstrou que a pureza de amostras retiradas do produto em massa era de 75% a 90% (Choi *et al.*, 2013). Já um estudo realizado no Texas em 2012, avaliou a pureza de JWH-018 e JWH-073 presentes em misturas herbais de diversas lojas especializadas e observou que esta variava entre os 75% e os 100% (Ginsburg *et al.*, 2012). A utilização de cromatografia líquida com deteção por espectrofotometria de UV-Visível permitiu demonstrar a pureza destes constituintes, embora estes apresentassem parâmetros físicos diferentes das substâncias de controlo, como uma cor acastanhada, odor a metanol e textura, que podia ser pó fino, grosso, gel ou resina, características que desapareceram ao dissolver a mistura em metanol, resultado que os autores sugerem provir de resíduos dos processos de manufatura (Ginsburg *et al.*, 2012). É possível sugerir então que os efeitos adversos deste tipo de produtos derivem, não das impurezas dos processos de síntese, mas do próprio canabinóide sintético, ou da interação deste com outras substâncias psicoativas que fazem parte da mistura herbal.

e. Propriedades Farmacocinéticas

Relativamente à farmacocinética destas substâncias, pouco é ainda conhecido sobre a extensão total dos seus parâmetros. Para a biodisponibilidade, sabe-se que

depende maioritariamente do modo de administração. Preparações orais, como infusões, que à partida têm uma pequena concentração da substância ativa devido à sua alta lipofilicidade, têm uma baixa biodisponibilidade, pois grande parte do ativo é eliminada pelo efeito de primeira passagem. No entanto, a extensão deste metabolismo não é totalmente conhecida, muitos aminoalquilindoles e os seus metabolitos não apresentavam níveis detetáveis após análises de urina, o que pode ser explicado pelo facto de serem pouco metabolizadas ou pela eliminação ser feita maioritariamente através das fezes.

f. Absorção

A absorção destes compostos é bastante rápida, ocorrendo normalmente poucos minutos após o consumo, se estes forem inalados. A via inalatória apresenta grande rapidez de absorção pelos pulmões, permitindo a posterior distribuição do ativo para outros órgãos. Em preparações cuja administração acontece por via oral, a absorção é um pouco mais lenta devido à atividade gástrica como digestão e ao próprio *intake* de alimentos (Sobolevsky *et al.*, 2010).

Como estas substâncias são muito lipofílicas, é de esperar que apresentem elevados volumes de distribuição. Deste modo, segundo Sobolevsky, Prasolov, e Rodchenkov (2010), a sua lipofilicidade pode conduzir a que haja uma acumulação destes compostos e dos seus metabolitos no tecido adiposo e outros locais onde ocorre o armazenamento lipídico, algo experienciado em indivíduos que registavam consumo crónico de canabinóides sintéticos. No entanto, a detecção de metabolitos de canabinóides sintéticos é bastante difícil, dado que as doses necessárias para produzir um efeito igual ou superior ao de produtos derivados da canábis são muito inferiores, logo, resultando numa menor concentração de metabolitos (Idem, 2010).

g. Metabolismo

A grande diversidade de canabinóides sintéticos deve-se muitas vezes a pequenas alterações estruturais nas moléculas, que originam diferentes metabolitos, muitas vezes ativos com diferentes graus de atividade, e produzem efeitos adversos provenientes do consumo destas substâncias. No entanto, os estudos relativos ao metabolismo destas substâncias são bastante escassos, estando apenas disponíveis para alguns aminoalquilindoles, como o WIN 55,212-2, o JWH-015, o JWH-018, o JWH-073 e o AM-2201.

(1) Metabolismo do JWH-018

Num estudo realizado por Wintermeyer *et al.*, (2010), utilizando microssomas do rim humano, observou-se que o JWH-018 sofre metabolismo de fase I pelo citocromo P450, originando diversos metabolitos que podem ser então conjugados com ácido glucurónico, antes da sua excreção (Figura 5). Segundo estes autores, os vários metabolitos podem ser obtidos por monohidroilação do anel de naftaleno, do complexo índole e da cadeia lateral alquil ou pela combinação das monohidroilações do anel índole e da cadeia lateral alquil. Já num estudo realizado por Brents *et al.*, (2011), foi observada também dihidratação do anel de naftaleno, do complexo índole e também da cadeia lateral alquil, assim como trihidroxilação em locais diversos da molécula. Foram encontrados ainda alguns metabolitos secundários, como os metabolitos carboxi, dihidroxi, N-despentil hidroxi e os metabolitos hidroxi reduzidos. Contudo, a informação relativamente a quais as isoformas específicas da família do citocromo P450 responsáveis pela formação destes metabolitos, continua a ser desconhecida (Brents *et al.*, 2011).

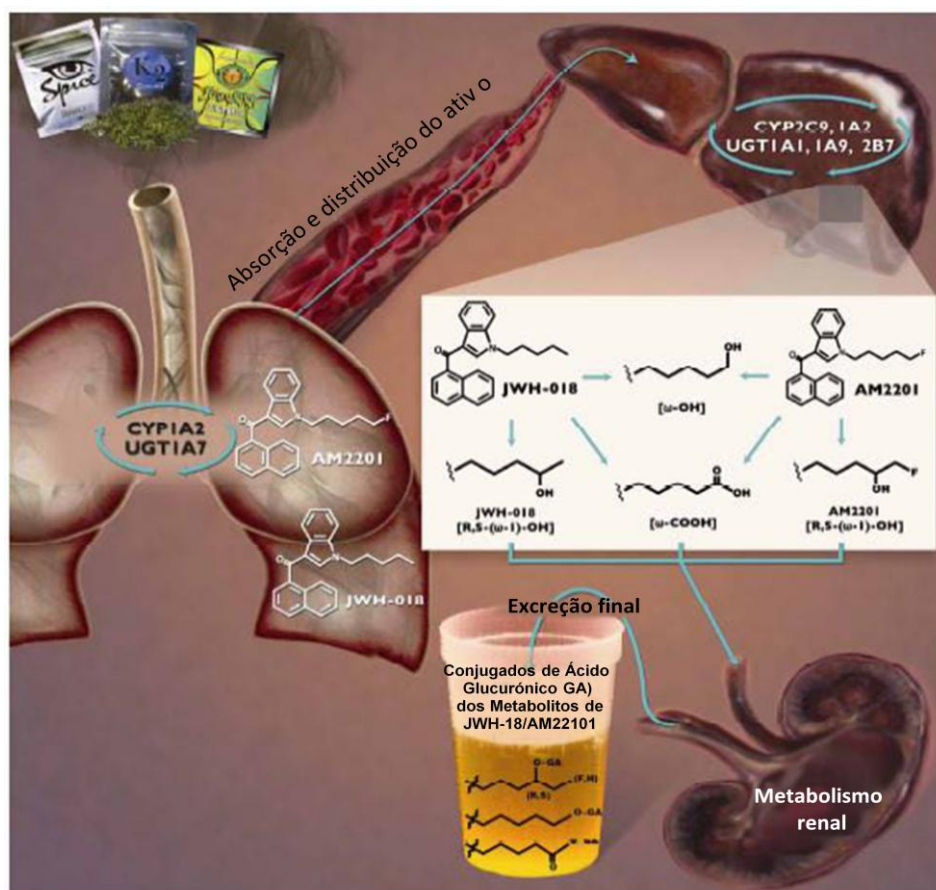


Figura 5 - Representação esquemática da absorção, distribuição, metabolismo e eliminação das espécies JWH-018 e AM-2201 (Estes canabinóides são absorvidos por via pulmonar, distribuídos através da corrente sanguínea até ao fígado onde ocorre o metabolismo primário. No final estes podem ser eliminados sob a forma de conjugados do ácido glucurónico).

Fonte: Adaptado de Patton *et al.*, (2013).

Geralmente as reações de hidroxilação conduzem a uma inativação do composto original, como no caso do Δ^9 -THC, cuja maioria dos metabolitos são psicoativamente inativos, com exceção do composto monohidroxilado 11-OH-THC, que não é inativado por via oxidativa (Brents *et al.*, 2011). No entanto, o Δ^9 -THC e o JWH-018 são substâncias estruturalmente diferentes, podendo originar um leque de efeitos adversos completamente diferentes (Auwärter *et al.*, 2009; Vardakou, Pistos, & Spiliopoulou, 2010; Hermanns-Clausen, Kneisel, Szabo & Auwärter, 2013). Efeitos adversos mais graves, como agitação, psicoses e alucinações resultantes do consumo de JWH-018 e não de Δ^9 -THC, pode também ser consequência da existência de metabolitos ativos, provavelmente monohidroxilados.

Brent *et al.*, (2011), estudaram a afinidade e a atividade intrínseca de cinco metabolitos hidroxilados e de um metabolito carboxil de JWH-018 *in vitro*, em cérebros de ratos. Os metabolitos escolhidos foram os seguintes:

- M1 [(4-hidroxi-1-pentil-1H-indol-3-il)(naftalen-1-il)metanona]
- M2 [(5-hidroxi-1-pentil-1H-indol-3-il)(naftalen-1-il)metanona]
- M3[(6-hidroxi-1-pentil-1H-indol-3-il)(naftalen-1-il)metanona]
- M4[(7-hidroxi-1-pentil-1H-indol-3-il)naftalen-1-il)metanona]
- M5 [(1-(5-hidroxipentil)-1H-indol-3-il)(naftalen-1-il)metanona]
- M6 [5-(3-(1-naftoil)-1H-indol-1-il)ácido pentanóico]

Para compreender a afinidade destes metabolitos para os recetores CB1, utilizou-se um *binding assay*² com um ligando do recetor canabinóide radiomarcado e compararam-se os valores da constante de dissociação (K_i) para o JWH-018, os metabolitos M1 a M5 e o metabolito carboxi (Brents *et al.*, 2011). No final, verificou-se que, tanto o JWH-018, como o metabolito M1 têm uma afinidade relativa cerca de 10fold maior que o Δ^9 -THC para o recetor CB1, sendo que os restantes metabolitos têm uma afinidade igual à do Δ^9 -THC, com a exceção do metabolito carboxi, que é incapaz de se ligar aos recetores CB1 (Brents *et al.*, 2011).

Relativamente à eficácia intrínseca dos metabolitos, os investigadores utilizaram um [35S]GTP γ S *binding assay* e ao comparar o grau de ativação de proteínas G dos recetores, observaram que os metabolitos M1 e M4 atuavam como agonistas parciais, enquanto os metabolitos JWH-018, M2, M3 e M5 atuavam como agonistas totais. Também foram estudados parâmetros, como a atividade locomotora e a temperatura

² Método que deteta a capacidade de ativação de um ligando em recetores acoplados a proteínas G, como é o caso dos recetores canabinóides (Strange, 2010).

corporal em ratos após a administração intraperitoneal de JWH-018 e do metabolito M1, tendo sido observado um decréscimo em ambos, como seria de prever, ou seja, apresentaram atividade (Brents *et al.*, 2011). De acordo com estes resultados, pode sugerir-se que este metabolito tenha também atividade *in vivo*, embora sejam necessários mais estudos farmacocinéticos para comprovar a presença destes metabolitos nos tecidos alvo para originar as potentes reações adversas do JWH-018.

Para detetar estes metabolitos recorre-se a técnicas cromatográficas, como a cromatografia líquida e gasosa, como no estudo de Sobolevsky, Prasolov e Rodchenkov (2010), que se propunha identificar em amostras de urina metabolitos de JWH-018, após o consumo de uma mistura inalada. Para tal, utilizaram técnicas de cromatografia líquida e gasosa, combinadas com espectrometria de massa em tandem. Foram recolhidas amostras de urina de duas pessoas, num período não superior a 12 horas, após o consumo da mistura contendo o canabinóide sintético. A presença de JWH-18 na mistura foi conseguida através da comparação do seu tempo de retenção e do espectro de massa iónica com um composto de referência. Utilizando inicialmente cromatografia gasosa e espectrometria de massa, foi possível identificar dois metabolitos monohidroxilados. Comparando o seu espectro, é sugerido que um deles seja originado por hidroxilação da cadeia N-alquil e o outro por hidroxilação do anel indole. Ambos os metabolitos encontravam-se quase totalmente glucoroconjugados, concordando com as sugestões dos autores, uma vez que a informação de um análogo JWH reportava que a eliminação destes compostos seria feita por glucoronidação. Deve, no entanto, referir-se que este método apesar de ter identificado os metabolitos principais, não identificou qualquer vestígio do composto original de JWH-018 e que a identificação dos metabolitos depende das condições da fase estacionária da coluna, uma vez que estes eluíram no final do cromatograma (Sobolevsky *et al.*, 2010).

A cromatografia de camada líquida também identificou os metabolitos principais, assim como outros metabolitos de menores concentrações, como os metabolitos carboxi, dihidroxi, N-despentil hidroxi e metabolitos hidroxi reduzidos (Sobolevsky *et al.*, 2010). Estes métodos apenas confirmam a presença de metabolitos numa amostra bastante reduzida (três indivíduos), sem que seja possível elaborar uma estrutura definitiva destes metabolitos secundários e sem saber quais os que permanecem durante mais tempo no organismo.

(2) Metabolismo do JWH-073

Tal como acontece com o JWH-018, o canabinóide sintético JWH-073 também sofre metabolização oxidativa na fase I, através do sistema CYP450, e de reações de conjugação na fase II, por glucoronosiltransferases (Chimalakonda *et al.*, 2011). O JWH-073 produz, através das reações de fase I, metabolitos monohidroxilados M1, M3, M4 e M5 e um metabolito monocarboxilado M6 (Brents *et al.*, 2012). A denominação destes metabolitos, tal como acontece com os metabolitos do JWH-018, provém da posição do núcleo indol onde ocorre a hidroxilação e carboxilação (Brents *et al.*, 2011; Brents *et al.*, 2012). Estes produtos de metabolismo estão ainda pouco estudados a nível da sua biotransformação, no entanto, alguns estudos demonstram que são os excretados na urina em maior quantidade e que podem ter atividade e afinidade para os recetores CB1, como acontece com o JWH-018 (Brents *et al.*, 2012). A afinidade e a atividade intrínseca dos metabolitos de JWH-073 para os RCB1 foram estudadas por Brents *et al.*, (2012) que realizaram ensaios semelhantes aos utilizados no seu estudo para o JWH-018, referido acima. Deste modo, utilizando técnicas com um ligando radioativo do RCB1, os investigadores observaram que o metabolito M1 retém uma afinidade elevada para o recetor igual à do composto original JWH-073. Quanto aos metabolitos M4 e M5 apresentaram valores de afinidade dentro da zona nanomolar, mas um pouco mais baixas do que M1. Em contrapartida, M3 apresentou uma afinidade micromolar baixa e M6 tinha uma afinidade inferior a 10% (Brents *et al.*, 2012).

Relativamente à atividade intrínseca dos metabolitos, o ensaio utilizado foi semelhante ao utilizado para o JWH-018, [35S]GTP γ S *binding assay*, novamente com homogenatos de cérebro de rato e, posteriormente, confirmada, utilizando O-2050, que constitui um antagonista natural para estes recetores. Como era esperado, o JWH-073 atuou como agonista total dos recetores, enquanto M1, M3 e M5 comportaram-se como agonistas parciais e M4 e M6 mostraram mesmo nenhuma ativação de proteínas G dos recetores CB1. Devido ao facto do metabolito M4 apresentar alguma afinidade para os recetores CB1 e pouca estimulação das proteínas G, os autores sugeriram que este se comporta como um antagonista neutro do recetor. Perante esta sugestão, foram realizados testes com outros agonistas verificando-se a capacidade de M4 em contrariar a atividade dos agonistas em estimular as proteínas G, dependendo da concentração. Propondo-se, desta forma, que “M4 constitui assim um antagonista neutro por inibição competitiva dos recetores CB” (Brents *et al.*, 2012).

A atividade destes metabolitos *in vivo* também foi estudada em ratos, através de quatro parâmetros geralmente utilizados para testar a atividade de canabinóides, como a

redução da temperatura corporal e a perda da capacidade motora. Deste modo, tanto o JWH-073, como o seu metabolito M1, reduziram a temperatura corporal e a capacidade motora em níveis semelhantes, com temperaturas mínimas de 29,74 °C para JWH-073 e 30,32 °C para M1. Sabendo que os canabinóides JWH-018 e JWH-073 são utilizados em conjunto em diversas preparações comercializadas em *smart shops* como K2, foi estudada a influência do metabolito M4 na atividade *in vivo* do JWH-018 nos dois parâmetros acima referidos. De facto, foi observado que M4 atenua a redução da temperatura corporal causada pelo JWH-018, podendo ser essa uma razão para a associação destes canabinóides em misturas, uma vez que mitiga um dos principais efeitos adversos do consumo de JWH-018 (Brents *et al.*, 2012).

(3) Metabolismo de fase II para JWH-18 e JWH-073

Os metabolitos hidroxilo os produzidos durante a fase I vão servir de substrato para as reações de fase II, como glucoronidação por parte de difosfato-glucoronosiltransferase uridinas (UGT) hepáticas e extra-hepáticas (Chimalakonda *et al.*, 2011). Assim, de acordo com um estudo realizado por Chimalakonda *et al.*, (2011), observou-se que a maioria das reações ocorre a nível hepático pelas isoformas UGT1A1, UGT1A9 e UGT2B7, a nível extra-hepático por UGT1A10 e, ainda, em órgãos como pulmões e cérebro, pelas isoformas UGT1A7 e UGT1A3 e UGT2B7. Estes dados estão também em concordância com um estudo mais recente realizado por Patton *et al.*, (2013), no qual foi proposto que a conjugação dos metabolitos do JWH-018 pelo ácido glucurónico seria realizada pelas UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, UGT1A10 e UGT2B7 (Figura 5)(Patton *et al.*, 2013).

(4) Metabolismo do WIN 55212-2

O WIN 55212-2, também ele um potente agonista dos recetores canabinóides, apresenta metabolismo primariamente pela via oxidativa, originando compostos maioritariamente dihidroxilados e outros produtos em menor concentração por monohidroxilação, hifro, trihidroxilação e desidrogenação (Zhang, *et al.*, 2002). Os metabolitos M4 e M5 constituem os produtos predominantes das reações de metabolismo do WIN 55212-2, sendo isolados em métodos de análise como HPLC-MS/MS e, como tal, os únicos viáveis para estudos de possível atividade intrínseca (Zhang *et al.*, 2002). A dihidroxilação de M4 e M5 ocorre em locais diferentes e estes metabolitos são caracterizados pela presença de um grupo funcional dihidrodiol em

posições diferentes do anel naftil. Estes grupos diol, segundo Zhang *et al.*, (2002), resultam da via metabólica do óxido de areno, na qual, a formação de um epóxido num anel aromático conduz, ou à hidrólise para adquirir um produto diol, ou a um rearranjo, de forma a obter um produto fenólico. Dentro dos metabolitos minoritários, situam-se M1, M2 e M3 resultantes de reações de trihidroxilação, possivelmente a partir de uma reação de hidroxilação de M4 ou M5. M6 e M7 constituem dois metabolitos isoméricos monohidroxilados com o mesmo peso molecular, mas provenientes de duas vias metabólicas distintas, uma vez que se sugere que M6 resulta de uma hidroxilação na fração b, enquanto M7 resulta do rearranjo dos intermediários epóxido, na via do óxido de areno que, em vez de obter os produtos diol que originam M4 ou M5, gera um produto fenólico. O último metabolito observado através de análise cromatográfica foi o M8 que resulta de uma reação de desidrogenação e foi recolhido em menor quantidade do que os outros 7 produtos (Zhang *et al.*, 2002). É de notar que são necessários mais estudos relativos à farmacocinética deste canabinóide para melhor determinar as vias metabólicas responsáveis pela formação destes produtos e para se analisar a possível afinidade e atividade intrínseca para os recetores CB1, como aconteceu com os outros canabinóides acima referidos.

h. Eliminação

A excreção dos canabinóides sintéticos é feita maioritariamente pela urina, tanto sob a forma de metabolitos, como sob a forma de ativo inalterado. O JWH-018 e o JWH-073 podem ser eliminados sob a forma de metabolitos, dos quais, a maioria constitui conjugados do ácido glucurónico (Chimalakonda *et al.*, 2011). Para o JWH-018, a maioria dos conjugados eliminados correspondem aos metabolitos M5 e M6, enquanto que para o JWH-073, a maioria é excretada sob a forma dos metabolitos (1-(4-hidroxibutil)-1*H*-indol-3-il)(naftalen-1-il)metanona e 4-(3-(1-naftoil)-1*H*-indol-1-il)butanoic acid (Moran *et al.*, 2011). A informação relativa à eliminação para a maioria dos aminoalquilindoles, assim como para os outros canabinóides sintéticos, é escassa, pois é muitas vezes difícil obter o carácter qualitativo e quantitativo dos metabolitos da urina, como foi referido acima. A maioria da informação é obtida em estudos que utilizam técnicas de detecção como cromatografia líquida em tandem, com espectrometria de massa (LC-MS/MS), que, mesmo assim, não determinam diretamente a estrutura das substâncias detetadas. Assim, torna-se necessário elaborar comparações com as substâncias de referência. Apesar de ser difícil detetar estes metabolitos, sabe-se

que os aminoalquilindoles são eliminados pela urina como via principal, sendo a excreção por via fecal limitada e com proporções ainda não bem definidas (United Nations Office on Drugs and Crime, 2009).

i. Métodos de detecção em fluidos biológicos

Um dos principais desafios encontrados pelas autoridades no controlo das substâncias psicoativas comercializadas nas *smart shops* é a dificuldade de identificação dos princípios ativos, tanto nos produtos disponíveis para venda, como em fluidos biológicos. Este processo é dificultado por vários fatores, entre os quais está a complexidade na obtenção de substâncias de referência(*standards*) para métodos de análise, uma vez que o mercado dos canabinóides sintéticos é bastante abrangente e constantemente surgem novas substâncias, sendo difícil para fontes comerciais científicas obter um leque tão extensivo e atualizado de substâncias para identificação (UNODC, 2009). Mesmo que se obtenham substâncias de referência adequadas para análise comparativa, a maioria dos métodos de quantificação e qualificação destes composto necessita, muitas vezes, de processos extrativos que podem ser caros, morosos e que ocupam grande parte dos recursos laboratoriais (Dunham, Hooker, & Hyde, 2012). Os métodos disponíveis para identificar e quantificar as espécies em misturas herbais e amostras biológicas são demorados e exigem um intensivo esforço laboral, não estando muitas vezes disponíveis para as autoridades realizarem o controlo destas substâncias atempadamente (Dunham *et al.*, 2012; UNODC, 2009). Deste modo, apesar de existirem métodos validados para alguns destes canabinóides sintéticos, são necessários novos métodos de análise quantitativa e qualitativa que sejam menos demorados e mais versáteis (Dunham *et al.*, 2012).

(1) Métodos analíticos para misturas herbais

A análise de misturas herbais é realizada geralmente em dois passos, o primeiro de extração e depois a análise do produto extraído (Hudson *et al.*, 2010). A extração das substâncias ativas da superfície das misturas herbais é realizada através de solventes orgânicos, como o metanol ou o clorofórmio, de forma a extrair os compostos que são de natureza lipofílica (Ernst, Krüger, Lindigkeit, Schiebel, & Beuerle, 2012; Hudson *et al.*, 2010). Este processo é realizado à temperatura ambiente, embora alterando os valores de temperatura para níveis superiores isso possa conduzir a um maior rendimento do processo de extração (Hudson *et al.*, 2010). Prolongar o tempo de

extração ou utilizar técnicas como extração por *soxhlet*, pode também aumentar a percentagem de produto extraído, embora estes fatores possam levar a cromatogramas mais complexos, o que pode causar problemas na identificação das diferentes substâncias, principalmente se existirem ativos previamente não identificados, ou se os próprios constituintes naturais da mistura estiverem presentes (Hudson *et al.*, 2010).

Após a extração, o produto é então sujeito a processos analíticos de forma a identificar quais os canabinóides sintéticos que o constituem. Geralmente é realizada cromatografia gasosa-espectrometria de massa (GC-MS), através da comparação com os espectros das substâncias de referência (Hudson *et al.*, 2010; Ernst *et al.*, 2012). Outro método utilizado na detecção de canabinóides sintéticos é a cromatografia líquida de alto rendimento, ou HPLC, que pode ser particularmente útil aquando da presença de novas substâncias, pelo facto de esta técnica permitir o isolamento do composto, facilitando assim a determinação da estrutura química do composto. As estruturas podem ainda ser confirmadas através de uma nova análise, desta vez utilizando técnicas de espectrometria de massa de elevado rendimento (MSⁿ) que mede as massas iónicas do composto a analisar (Hudson *et al.*, 2010; Ernst *et al.*, 2012). Em situações em que surgem novos compostos que ainda não foram estruturalmente identificados, é possível proceder ao seu isolamento e identificação através de técnicas de NMR, ou Ressonância Magnética Nuclear. Geralmente, utilizam-se os espectros de ¹H e ¹³C do composto já isolado que pode então mostrar diversos sinais que, de acordo com a sua magnitude, identificam determinadas estruturas, constituindo assim um útil método de determinação de estruturas (Ernst *et al.*, 2012). As técnicas qualitativas menos comuns para detecção de canabinóides sintéticos são a análise do espectro Ultravioleta (UV) e a do espectro Infravermelho (IV) dos compostos. A análise do espectro UV é realizada em casos de suspeita da presença de naftoindoles, pois através do espectro máximo na região ultravioleta é possível distinguir dos fenilpirroles. Também a espectroscopia na região (IV) permite a fácil distinção de isómeros que não são identificados com as outras técnicas acima referidas (Ernst *et al.*, 2012).

Para uma análise quantitativa da amostra é possível recorrer ao método de cromatografia gasosa-com detecção de ionização de chama (GC-FID), o qual permite obter valores para o fator de referência que, juntamente com os valores das áreas do analito, da área do *standard* interno para o canabinóide a determinar e da massa da amostra, permitem determinar a quantidade de canabinóide sintético na amostra (Ernst *et al.*, 2012).

Uma técnica recente de detecção destas substâncias (DART-TOF) recorre à análise através de espectrometria de massa *time-of-flight* (TOF) e à análise direta em tempo real (DART). Este processo não necessita de extração para análises qualitativas da amostra. Para quantificar, no entanto, utiliza um instrumento de extração acelerada de solvente (ASE) que permite facilitar o processo extrativo, que é muitas vezes demorado e que necessita de muitos recursos laboratoriais. Ao contrário das técnicas habituais, que recorrem a *soxhlets* e funis de extração, o ASE permite a extração do analito de uma matriz orgânica, utilizando várias combinações de solventes e gradientes de pressão e temperatura precisos (Dunham *et al.*, 2012).

A técnica de DART-TOF permite identificar com relativa facilidade os picos correspondentes a analitos conhecidos, sendo necessária a existência de compostos de referência. A fonte iónica a pressão atmosférica permite ionizar compostos sólidos, como as misturas herbais, perante condições controladas de pressão e temperatura, ocorrendo diretamente na superfície indicada, não sendo necessária a extração para a realização de uma análise qualitativa. O espectro produzido pela técnica de DART pode ser então analisado por espectrometria de massa TOF, na qual a massa do ião é determinada pela passagem do tempo, sendo que partículas mais pesadas necessitam de mais tempo para se observar o seu espectro (Dunham *et al.*, 2012).

(2) Métodos analíticos em amostras biológicas

A detecção de canabinóides sintéticos em amostras biológicas tem extrema importância para os ramos de toxicologia forense e clínica, não só no controlo do consumo destas substâncias, como, também, no aumento do conhecimento sobre as mesmas. Estes métodos devem ser seletivos e permanentemente atualizados, uma vez que os canabinóides sintéticos são um fenómeno em constante mudança e desenvolvimento (UNODC, 2009).

(a) Métodos de detecção de canabinóides sintéticos em sangue e soro

As amostras biológicas humanas mais vulgarmente utilizadas para a detecção de canabinóides sintéticos, particularmente da família dos aminoalquilindoles, são o sangue e o soro, já existindo ensaios que conseguem identificar cerca de 30 canabinóides sintéticos (Kneisel & Auwärter, 2012). Como se trata de amostras biológicas, poder-se-ia supor que os métodos utilizados recorressem a fenómenos de imunoquímica, no entanto, tal não é possível, devido à grande variedade de substâncias

com as mais variadas estruturas químicas. Por outro lado, seria preferível recorrer a métodos não invasivos de colheita de amostras biológicas, como os utilizados para colheita de urina. Porém, a análise de urina é um processo moroso e, como foi referido anteriormente neste trabalho, permite apenas identificar alguns metabolitos, que para muitas substâncias ainda não foram identificados, ou mesmo as próprias vias metabólicas não foram ainda estudadas (UNODC, 2009; Kneisel & Auwärter, 2012). Assim, utilizam-se métodos que detetam o composto original e não metabolitos em sangue ou soro, embora tenham surgido recentemente estudos sobre a utilização de fluido oral como amostra biológica (Coulter, Garnier, & Moore, 2011; Kneisel & Auwärter, 2012).

Alguns estudos publicados apresentam técnicas validadas para a identificação de múltiplos canabinóides sintéticos em sangue ou soro, que geralmente consistem em extração líquido-líquido seguida de cromatografia líquida com espetrometria de massa (Teske *et al.*, 2010; Dresen, Kneisel, Weinmann, Zimmermann, & Auwärter, 2011; Kneisel & Auwärter, 2012). No estudo realizado por Kneisel e Auwärter (2012) utilizando esta metodologia foi possível identificar diversos canabinóides sintéticos, maioritariamente da família dos aminoalquilindoles como o JWH-018, JWH-073, JWH-019, JWH-081, JWH-122, JWH-200, JWH-210; JWH-307, AM-2201 e RCS-4. Para além da identificação bem-sucedida destes compostos, os investigadores estudaram ainda a estabilidade dos analitos após diversos ciclos de congelamento e liquefação, verificando-se que a concentração de analito era cerca de 94% a 100% igual às amostras que não tinham sofrido estes processos (Kneisel & Auwärter, 2012). Também Dresen *et al.*, (2011) identificaram substâncias como o JWH-015, JWH-018, JWH-073, JWH-081, JWH-200, JWH-250 e o WIN 55,212-2 em cerca de 80 amostras de soro providenciadas por hospitais, centros de desintoxicação, autoridades policiais e centros de psiquiatria forense, utilizando igualmente cromatografia líquida com espetrometria de massa após extração líquido-líquido (Dresen *et al.*, 2011).

(b) Métodos de detecção de canabinóides sintéticos em fluido oral

O estudo realizado por Coulter, Garnier, & Moore (2011) analisou a presença dos canabinóides JWH-018, JWH-073, JWH-200, CP-47497 e CP-47485-C8 em amostras de fluido oral em dois indivíduos que tinham consumido a substância K2, conhecida por conter canabinóides sintéticos (Coulter *et al.*, 2011). Este método é não invasivo sendo a recolha da amostra feita com aparelhos apropriados, tendo sido

utilizado neste estudo o aparelho QuantisalTM e tendo sido necessário apenas 1ml($\pm 10\%$) de saliva. De seguida, foi realizada extração de fase sólida com metanol e ácido acético e o produto analisado através de cromatografia líquida com espectrometria de massa. Este processo teve uma eficiência geral de cerca de 70%, sendo o JWH-200 o único a não ser devidamente identificado, por problemas durante a sua extração. Também a estabilidade das amostras após o congelamento foi estudada para este método, tendo sido observado que apenas o JWH-073 tinha sido degradado em cerca de 10%, enquanto as outras substâncias mantiveram-se presentes com a mesma igual concentração (Coulter *et al.*, 2011).

(c) Métodos de deteção de canabinóides sintéticos em cabelos humanos

Um método utilizado para deteção de drogas de abuso comuns, como cocaína ou metanfetaminas e que poderia igualmente ser utilizado para a deteção de canabinóides sintéticos é a análise de amostras de cabelo (Musshoff *et al.*, 2006). A utilização de cabelos como amostra biológica para a deteção destas substâncias é algo inovador, no entanto, apresenta diversos passos críticos que podem ser fonte de erro, tais como a extração dependente da estrutura das substâncias a detetar, o estado da matriz capilar, a polaridade do solvente a utilizar e mesmo o método de extração. As drogas de abuso estão localizadas muitas vezes nas camadas mais profundas da estrutura capilar, ligando-se parcialmente a lípidos, proteínas e à melanina do complexo membranar (Musshoff *et al.*, 2006). De forma a eliminar falsos positivos por fumo passivo ou outra fonte externa, é necessário, antes da limpeza do cabelo, realizar a sua descontaminação. No entanto, não existe consenso por parte de vários investigadores no que respeita a soluções de descontaminação ideais para canabinóides sintéticos (Musshoff *et al.*, 2006). As soluções de lavagem são geralmente, água desionizada, diclorometano e éter de petróleo. Já a hidrólise é, para a maioria de drogas de abuso, realizada com hidróxido de sódio. A extração mais comum é por fase sólida e recorrendo a metanol ou a um tampão aquoso num banho ultrassónico (Musshoff *et al.*, 2006).

Até à data da conclusão deste trabalho apenas o estudo de Salomone Gerace, D'Urso, Di Corcia, & Vincenti, (2012), estava disponível relativamente à identificação de canabinóides sintéticos em amostras de cabelo humano. De acordo com este estudo, a deteção destes compostos é possível, recorrendo a técnicas de HPLC acoplado a um espectrómetro de massa de triplo quadropolo. As amostras foram previamente lavadas

duas vezes com diclorometano e digeridas com NaOH e de seguida procedeu-se à extração líquido-líquido utilizando n-hexano e etilacetato nas proporções de 90:10 (v/v) (Salomone, *et al.*, 2012). A técnica de espectrometria difere das geralmente utilizadas para detetar estas substâncias, pelo uso de um aparelho de quadropolo duplo acossado a um outro aparelho de quadropolo a frequência rádio, de forma a dissociar as substâncias por colisão. Através deste estudo foi possível detetar os canabinóides sintéticos JWH-018, JWH-073, JWH-200, JWH-250 e HU-210, assim como canabidiol, canabinol e Δ 9-THC em cerca de 179 amostras de cabelo de consumidores provados destas substâncias. De acordo com o mesmo estudo, os canabinóides sintéticos mais frequentes nas amostras recolhidas foram o JWH-018, encontrado em nove amostras, seguido do JWH-073 e do JWH-250 detetados em oito amostras cada um (Salomone *et al.*, 2012).

Este método é eficaz para identificar e detetar a presença de canabinóides sintéticos e não sintéticos, como foi o caso do Δ 9-THC, através de processos de recolha de material biológico não invasivo, o que facilita a obtenção de amostras. É também prático, uma vez que necessita apenas de sete a oito minutos para a eluição da coluna e a sua reequilibração, sendo, deste modo, relativamente rápido em comparação com os outros métodos de deteção de canabinóides sintéticos (Salomone *et al.*, 2012). Vale a pena mencionar mais uma vez que, apesar deste método ser rápido e não invasivo, permite a ocorrência de falsos positivos por exposição passiva ao fumo destas substâncias psicoativas, principalmente quando a concentração destas é inferior a 50 pg/mg, o limite aceite para o Δ 9-THC (Salomone *et al.*, 2012).

j. Efeitos adversos e toxicologia dos canabinóides sintéticos

(1) Efeitos adversos

O consumo de produtos derivados de *Cannabis sativa* tem efeitos psicoativos característicos, devido à presença de tetrahydrocannabinol (Δ 9-THC). Este composto é conhecido por atuar nos recetores canabinóides do tipo 1, recetores estes acoplados a proteínas G e responsáveis pela sua psicoatividade (Hermanns-Clausen *et al.*, 2013). A inibição da transmissão sináptica provocada por estes recetores provoca alterações de humor, percepção, nocicepção, euforia seguida de sonolência, paranoia, tonturas, alucinações, alterações de memória e cognitivas, alterações de libido, sono, temperatura corporal, mas, também, alterações do sistema cardiovascular, como taquicardia leve, aumento da pressão sanguínea em posição supina e a diminuição desta em pé (Hermanns-Clausen *et al.*, 2013). Já a atividade nos recetores CB2 é responsável por

efeitos como analgesia, anti náusea, estimulação do apetite e efeitos imunomodulatórios (Kronstrand, Roman, Andersson & Eklund, 2013). Alguns efeitos menos prováveis, mas identificados em crianças após a ingestão de produtos contendo $\Delta 9$ -THC foram coma, ataxia, tremor e nistagmo (Weinberg, Lande, Hilton & Kerns, 1983; Hermanns-Clausen *et al.*, 2013).

O consumo de produtos derivados de $\Delta 9$ -THC provoca em roedores a chamada tétrade de efeitos canabimiméticos devido à frequência com que ocorrem, caracterizando assim o consumo destes compostos. Esta tétrade de efeitos é composta por hipotermia, analgesia, catalepsia e decréscimo de atividade locomotora (Kronstrand *et al.*, 2013).

No entanto, é de notar que $\Delta 9$ -THC é um agonista parcial dos recetores CB1 e, como tal, o seu consumo provoca apenas efeitos agudos relativamente moderados, quando o seu consumo é em doses pouco elevadas. Assim, a existência de efeitos adversos graves nestas situações é bastante rara (Auwärter *et al.*, 2009; Vardakou *et al.*, 2010). Como foi descrito nos capítulos anteriores, grande parte dos canabinóides sintéticos, constitui-se como agonista total dos recetores canabinóides, exercendo uma maior atividade nestes recetores, não só pela sua grande afinidade (muitas vezes superior à do $\Delta 9$ -THC), como à sua atividade intrínseca e estruturas diferentes. Este facto leva à produção de metabolitos com potência *in vivo* maior ou igual do que o composto original, sendo assim necessárias doses mais reduzidas para produzir atividade do que para o $\Delta 9$ -THC, levando a que consumidores habituais desta substância possam sofrer mais efeitos adversos se utilizarem concentrações semelhantes, mesmo sabendo que compostos como JWH têm um período de atividade (1-2 horas) inferior ao $\Delta 9$ -THC (Auwärter *et al.*, 2009; Kronstrand *et al.*, 2013).

Estes efeitos adversos devem-se, não só à natureza intrínseca das substâncias como, também, aos processos de manufatura dos compostos que podem estar associados a intoxicações após o seu consumo. Também a exposição prévia a estas substâncias tem um papel na ocorrência de toxicidade aguda, uma vez que tem sido sugerido por diversos autores que os efeitos dos canabinóides sintéticos são mais pronunciados em indivíduos com uma exposição limitada a estes compostos ou à própria *canábis*, ao contrário de consumidores mais experientes, que podem conter concentrações sanguíneas mais elevadas de canabinóides sintéticos e não apresentarem quaisquer sintomas toxicológicos, o que pode sugerir o desenvolvimento de tolerância (Sedefov *et al.*, 2009; Papanti *et al.*, 2013).

Alguns efeitos adversos descritos e sintomas resultantes do consumo de canabinóides sintéticos incluem alterações de humor, nomeadamente euforia, disforia e possíveis ideias de suicídio, efeitos psicóticos com sintomatologia de agitação, agressividade, catatonia, paranoia, alucinações, dissociação, despersonalização, alterações de percepção e psicose prolongada (Zimmermann *et al.*, 2009; Every-Palmer, 2011; Tung *et al.*, 2012; Hermanns-Clausen *et al.*, 2013; Kronstrand *et al.*, 2013; Spaderna, *et al.*, 2013). Podem também ocorrer episódios de ansiedade, com ou sem ataques de pânico, efeitos neurológicos como a presença de ataques, tremores, ataxia, nistagmus, alterações sensoriais, tonturas e sonolência. Verificam-se ainda alterações cognitivas, caracterizadas por dificuldades de concentração, perdas de memória ou dificuldades em lembrar algo e por défice de atenção (Teske *et al.*, 2010; Every-Palmer, 2011; Hermanns-Clausen *et al.*, 2013). Os efeitos cardiovasculares incluem sintomatologia como taquicardia, hipertensão, palpitações, alterações no eletrocardiograma, arritmias, dores no peito, enfarte agudo do miocárdio e possivelmente morte (Cohen, Morrison, Greenberg & Saidinejad, 2012; Hermanns-Clausen *et al.*, 2013; Kronstrand *et al.*, 2013). A nível gastrointestinal, os sintomas mais vulgares são náuseas, vômitos e alterações de apetite. Os efeitos neuromusculares associados são caracterizados por hipertonciedade, hiper-reflexão, hiperextensão e fasciculações (Simmons *et al.*, 2011; Cohen *et al.*, 2012; Hermanns-Clausen *et al.*, 2013). Outros efeitos observados incluem miose, midríase, xerostomia, rabdomiólise, hipertermia leve, danos renais agudos e hipocaliémia (Auwärter *et al.*, 2009; Cohen *et al.*, 2012; Hermanns-Clausen *et al.*, 2013).

Uma vez que os perfis farmacológicos e toxicológicos destas substâncias são praticamente desconhecidos e devido ao constante aparecimento de novos compostos com estruturas diferentes, que por este motivo podem originar novos efeitos adversos, não é possível registar o espectro completo de efeitos adversos destas substâncias, por estar em constante atualização (Hermanns-Clausen *et al.*, 2013; Kronstrand *et al.*, 2013).

As convulsões podem ser explicadas, no caso do consumo de substâncias da família dos aminoalquilindoles, pelo facto de estas atuarem como antagonistas dos sistemas inibitórios neuronais, como é o caso dos canais GABA, e ativarem redes excitatórias, como os canais de cálcio e sódio e os recetores de glutamato (Kronstrand *et al.*, 2013). No entanto, ainda não existe nenhum modelo definitivo para explicar a ocorrência de convulsões após o consumo destas substâncias, apesar de os canabinóides

sintéticos serem estruturalmente diferentes do $\Delta 9$ -THC. Este canabinóide natural tem apresentado propriedades, tanto anticonvulsivas como proconvulsivas, em testes realizados em animais, enquanto o canabinol demonstrou apenas diminuir episódios convulsivos. Assim, os utilizadores de canabinóides provenientes de *Cannabis sativa* sofrem de alguma forma efeitos mais atenuados, pelo facto da planta ter estes constituintes (Schneir & Baumbacher, 2012). É necessário também referir que na maioria dos produtos comercializados nas *smart shops* estão incluídos muitas vezes mais do que um canabinóide sintético e, como foi referido anteriormente, misturas herbais, pelo que ainda não é possível identificar qual dos ativos é responsável por estes fenómenos, ou mesmo se é a interação destes.

Sintomas agudos como hipertensão, agitação, ataques de pânico e ansiedade, podem resultar da ativação dos adrenoreceptores $\alpha 1$, $\beta 1$ e $\beta 2$ por estimulação simpática, uma vez que os receptores CB1 estão presentes em grande parte deste complexo nervoso (Deyama *et al.*, 2010). Para além deste fator, em algumas amostras de “K2”, um produto vendido em *smart shops* contendo canabinóides sintéticos, foi identificada a presença de vitamina E e clenbuterol, um potente agonista β , que pode assim constituir um dos vários agentes responsáveis por fenómenos de arritmia e taquicardia, após o consumo deste produto (Sedefov *et al.*, 2009; Heath, Burroughs, Thompson & Tecklenburg, 2012).

Por outro lado, os mecanismos que levam ao aparecimento de alucinações e psicoses são desconhecidos. No entanto, pensa-se que possam dever-se a neurotransmissão dopaminérgica anormal, como ocorre na ação da dopamina na via mesocortical que causa os sintomas positivos na esquizofrenia, transmissão serotoninérgica ou bloqueio de receptores de NMDA de glutamato (Halberstadt & Geyer, 2011; Javitt, 2010). Apesar da escassez de estudos que comprovem a causalidade definitiva da ocorrência de psicose após o consumo de canabinóides sintéticos, existem diversos *case reports* que ilustram o aparecimento de sintomas como o aumento da pressão sanguínea, ansiedade, alucinações, agitação e agressividade, poucas horas após o consumo, por inalação, destas substâncias em indivíduos aparentemente saudáveis e com testes negativos para a presença de outras drogas como cocaína, anfetaminas, barbitúricos, canabinóides, opióides e benzodiazepinas (Papanti *et al.*, 2013).

Existem alguns casos ainda de recorrência destes sintomas novamente após o consumo de canabinóides sintéticos nos mesmos indivíduos, o que sugere o aumento da probabilidade da ocorrência desta sintomatologia em pessoas vulneráveis a psicoses ou

de exacerbar a sintomatologia nestes indivíduos. Apesar da existência de diversos casos que demonstram esta ocorrência no seguimento da utilização de canabinóides sintéticos, não é possível calcular o risco de desenvolvimento de psicoses após o consumo (Papanti *et al.*, 2013).

O sistema endocanabinóide constitui um dos sistemas moduladores mais potentes, influenciando estados conscientes de humor e pensamentos, uma vez que interage com neuromoduladores, como opióides endógenos e neurotransmissores, como o glutamato e GABA, como se sabe, determinantes na excitabilidade cortical (Perry, Ashton & Young, 2002). A ativação dos canais CB1 vai conduzir à inibição da libertação destes neurotransmissores, levando assim a uma alteração do estado de humor. No caso de uma ativação extrema, podem então levar a estados neuropsicológicos como mania, euforia, depressão, aumento da libido e apatia (Ashton & Moore, 2011). Deste modo, é possível que estes sintomas ocorram em indivíduos sem qualquer historial de transtornos psicológicos ou depressão, mesmo que estes efeitos durem horas ou dias após o consumo de produtos contendo canabinóides sintéticos. A ativação dos recetores CB1 pode igualmente ser responsável por vários fenómenos de hipocaliémia observados, uma vez que a estimulação deste recetores conduz à entrada de potássio a nível celular (Hermanns-Clausen *et al.*, 2013)

Existem ainda alguns *case reports* que observam a ocorrência de lesões renais agudas após a utilização de substâncias contendo canabinóides sintéticos. Nos casos observados, os indivíduos foram admitidos às urgências hospitalares, apresentando sintomas comuns de náuseas e vômitos, dor abdominal e dores na região lombar (Centers for Disease Control and Prevention, 2013; Thornton, Wood, Friesen, & Gerona, 2013). Num estudo realizado pelo *Center Of Disease Control And Prevention* (2013) em hospitais de diversos estados nos Estados-Unidos da América, observou-se o aparecimento de 16 doentes que apresentavam esta sintomatologia e não tinham qualquer patologia que levasse ao seu aparecimento, nem tomavam nenhuma medicação que causasse danos renais, tendo admitido fumar substâncias chamadas de substitutos de *canábis*, horas ou dias antes do aparecimento dos sintomas. Todos estes doentes apresentavam concentrações de creatinina de 3,3 a 21 mg/dL (normal 0,6-1,3 mg/dL) e, após análises da urina, apresentaram diversos resultados anormais, como proteinúria, glóbulos brancos e vermelhos e casts. Biopsias renais demonstraram danos tubulares agudos em seis doentes, e nefrite intersticial, em três. Estes sintomas foram resolvidos em três dias para a maioria dos doentes, com a exceção de cinco que necessitaram de

hemodiálise (*Centers for Disease Control and Prevention*, 2013). Foram recolhidas amostras biológicas de todos os doentes e analisadas por cromatografia gasosa e espectrometria de massa, tendo sido apenas identificados canabinóides sintéticos em sete dos 16 doentes. Na maioria dos casos, as substâncias consumidas apresentavam mais do que uma espécie de canabinóide sintético, incluindo o AM2201, um dos mais potentes agonistas totais dos CB1 (*Centers for Disease Control and Prevention*, 2013). Deste modo, fica claramente sugerida uma relação entre o consumo de canabinóides sintéticos e o aparecimento de lesões renais.

(2) Potencial citotóxico dos canabinóides sintéticos

O potencial citotóxico dos canabinóides sintéticos é também um fator a ter em conta relativamente à panóplia de efeitos adversos causados pelo consumo de produtos que os contém. Um estudo realizado por Tomiyama e Funada (2011) verificou, de facto, o potencial citotóxico de três canabinóides sintéticos não clássicos, CP-55,940, CP-47,947 e CP-47,497-C8, na linhagem celular híbrida de neuroblastoma-glioma, NG 108-15. Os investigadores verificaram não só a expressão de recetores CB1 e CB2 nesta linhagem celular, como, também, alterações morfológicas, como condensação ou fragmentação nuclear, após duas horas de tratamento com estes canabinóides, com concentrações crescentes de 10, 20 e 30 μM (Tomiyama & Funada, 2011). Neste estudo foram ainda observadas alterações morfológicas associadas a apoptose, após o tratamento com os referidos canabinóides, sendo esta atenuada por inibidores de caspase. Os sintomas de citotoxicidade foram atenuados, numa relação dependente da concentração, também através da utilização do antagonista do CB1, AM-251, mas não com a utilização do antagonista dos recetores CB2, AM-630, o que pode significar a importância dos recetores CB1 no potencial citotóxico destes canabinóides (Tomiyama & Funada, 2011).

Também a família de canabinóides sintéticos JWH tem sido alvo de investigação no que respeita ao seu carácter citotóxico, uma vez que a maioria dos seus exemplares possui um anel de naftaleno na sua estrutura. Estes aminoalquilindoles como o JWH-018 e o JWH-073 são dos mais utilizados na constituição de produtos vendidos em *smart shops* e sítios especializados na internet, pelo que é importante considerar os riscos carcinogénicos que apresentam. O naftaleno, presente na sua estrutura, tem revelado originar danos nas células de tecidos respiratórios em ratos, tendo as fêmeas apresentado maior suscetibilidade a este efeito, o qual depende da concentração de

composto utilizada (Lin, *et al.*, 2009). No entanto, são necessários mais estudos para demonstrar que o potencial risco citotóxico em humanos da exposição de naftalenos provem do consumo de canabinóides sintéticos e não apenas da exposição a vapores de combustíveis ou de cigarros.

(3) Potencial teratogénico dos canabinóides sintéticos

Relativamente ao potencial perigo do consumo de canabinóides sintéticos durante a gravidez, estudos com roedores demonstraram que a sinalização canabinóide durante a gravidez é bastante elevada e, como tal, qualquer interferência nos recetores canabinóides pode ter influência no correto desenvolvimento do feto. Apesar de serem necessários mais estudos relativos a estas temáticas, não é improvável que o consumo de canabinóides sintéticos por mulheres grávidas contribua para o mau desenvolvimento embrionário, falhas de nidação e defeitos placentares que possam conduzir a abortos espontâneos ou nascimentos prematuros, uma vez que as vias de sinalização canabinóide estão presentes nos mecanismos que influenciam estes fenómenos (Sun & Dey, 2013).

(4) Sintomas de privação após consumo de canabinóides sintéticos

Existem ainda certos casos que reportam sintomas de privação após a inalação de produtos como *Spice Gold*, *Magic Silver* e *Magic Gold*. Os sintomas observados incluíram cefaleias, náuseas, tonturas, vômitos e cansaço nos três casos reportados, no entanto os indivíduos envolvidos já tinham experiências prévias com drogas, embora tivesse sido a primeira vez que experimentaram produtos com o intuito de substituírem *canábis*, como é o caso das *Spices*. Em qualquer um dos casos, os sintomas não persistiram para além de algumas horas ou, no máximo, um dia após o consumo das substâncias e não levaram à hospitalização dos consumidores (Hermanns-Clausen *et al.*, 2013; Spaderna *et al.*, 2013).

(5) Potenciais interações entre canabinóides sintéticos

Como se sabe, a grande maioria dos canabinóides sintéticos não é consumida isoladamente, sendo que a maior parte dos produtos que os contém são constituídos por uma mistura de ervas às quais é adicionada, geralmente, uma variedade de canabinóides sintéticos (UNODC, 2009). Deste modo, uma vez que estas substâncias não são consumidas isoladamente, é relevante questionar se podem existir interações entre elas, nomeadamente se os efeitos causados por estes canabinóides são amplificados ou

inibidos por competição. Brents *et al.*, (2013) estudaram as possíveis interações entre dois canabinóides com maior prevalência nos produtos de venda em *smart shops*, o JWH-018 e o JWH-073. Este estudo foi realizado em ratos, administrando estes dois canabinóides em diferentes proporções de concentração, de modo a detetar as possíveis relações de interação entre eles em parâmetros como analgesia, interrupção de tarefas, hipotermia e ainda a competição com outro canabinóide, [³H]CP-55,940. Verificou-se deste modo que, em proporções de 1:1 de JWH-018 e JWH-073, originavam um efeito aditivo para a analgesia. Já em proporções de 2:3 de JWH-018 e JWH-073, este efeito era sinérgico (Brents *et al.*, 2013). Para hipotermia, efeito característico dos canabinóides medido em ratos, a combinação de JWH-018 e JWH-073 mostrou não aumentar a diminuição de temperatura, indicando que é possível que não ocorra nenhuma interação a nível deste efeito adverso. Também a interrupção de atividade nos ratos, medida através de um mecanismo pelo qual obtinham alimento, revelou aumentar com a utilização destes canabinóides isoladamente. No entanto, quando consumidos numa proporção de 1:3 de JWH-018 e JWH-073 estes mostraram uma atividade subaditiva, comportando-se como antagonista deste efeito. Também a competição entre estes dois canabinóides sintéticos com [³H]CP-55,940 em homogenatos de cérebro de ratos foi estudada, tendo sido observado que o JWH-018 e o JWH-073, sinergicamente ocupavam os recetores CB1 em detrimento do canabinóide [³H]CP-55,940, sendo assim é sugerido pelos autores que estes dois aminoalquilindoles apresentem locais separados de ligação ao recetor, podendo ser ou não completamente distintos. Já num ensaio *in vitro* realizado pelos autores, foram estudadas as capacidades do JWH-018 e do JWH-073 em inibir a atividade da adenilil ciclase através dos recetores CB1. Utilizando uma proporção de 1:5 de JWH-018 e JWH-073, foi observada uma atividade inibitória aditiva. No entanto, é necessário ter em atenção que a amostra neste ensaio foi bastante reduzida e que os mecanismos de sinergia observados podem dever-se a diversos efeitos de agonismo nos recetores CB1, para além da atividade da adenilil ciclase, como é o caso das proteínas kinases ativadas por mitogénio, canais de potássio acoplados a proteínas G, ou mesmo canais de cálcio voltagem-dependentes, que podem ser responsáveis por efeitos como analgesia verificada neste estudo (Brents *et al.*, 2013).

É de notar que este foi um estudo com apenas dois canabinóides sintéticos, sendo que a grande maioria destes não apresenta quaisquer estudos *in vivo* relativamente a possíveis interações. No caso observado, a analgesia foi aumentada sinergicamente ao passo que hipotermia foi diminuída por esta interação, o que pode sugerir algum

potencial terapêutico destas substâncias. No entanto, a amostra deste ensaio foi reduzida e, como tal, não é possível afirmar que outras reações não possam ter alguma influência nos efeitos adversos e desejados destes canabinóides sintéticos.

A combinação de canabinóides sintéticos origina muitas vezes efeitos imprevisíveis e, como tal, a coadministração destas substâncias acarreta sempre riscos, como foi observado acima pela grande panóplia de efeitos adversos que estes apresentam quando consumidos.

(6) Hospitalizações causadas pelo consumo de canabinóides sintéticos

Tendo em conta o vasto leque de efeitos adversos observados após o consumo de compostos contendo canabinóides sintéticos, é importante também observar que a ocorrência destes conduz geralmente a hospitalizações, sendo a partir destas possível registar o aparecimento destes fenómenos e mesmo gerar uma ideia relativa sobre quais os produtos consumidos e os seus ativos que levam ao internamento hospitalar.

Na Alemanha, país onde o fenómeno de canabinóides sintéticos tem uma grande prevalência e onde foram detetados os primeiros casos de consumo destas substâncias, como JWH-018, para fins ilícitos, realizou-se um estudo recorrendo à base de dados do *Poisons Information Center Freiburg* relativamente a casos de hospitalizações ocorridas entre setembro de 2008 e fevereiro de 2011 (Kronstrand *et al.*, 2013). Dos 50 casos observados, só foi possível investigar 29, por falta de amostras biológicas ou falta de informação nos restantes. Através de análises toxicológicas, identificaram-se os seguintes canabinóides sintéticos: CP-47,497-C8 (um doente), JWH-015 (um doente), JWH-018 (oito doentes), JWH-073 (um doente), JWH-081 (sete doentes), JWH-122 (onze doentes), JWH-210 (onze doentes), JWH-250 (quatro doentes) e AM 694 (um doente). Nestes casos de hospitalização, os efeitos adversos mais observados foram taquicardia leve (dezasseis casos), moderada (seis casos), hipertensão (onze casos), agitação (doze casos), alterações de perceção que incluíram hipersensibilidade à luz e alucinações e sensibilidade alterada a estímulos externos (onze casos). Náuseas sem vômitos foram o sintoma gastrointestinal mais comum, tendo sido observado em oito doentes. Outros efeitos adversos menos comuns incluíram hiperglicemia leve ($\leq 200 \text{ mg/dl}$) em oito doentes e, também, hipocaliémia leve em oito doentes (toxicidade). Todos estes sintomas apresentaram resolução num período médio de cerca de 7,5 horas, durante o qual se observaram os efeitos adversos dos canabinóides sintéticos. Apenas num caso a doente apresentou um quadro de psicose aguda passados

seis dias do consumo de canabinóides, tanto sintéticos, como Δ^9 -THC, que foi tratado com a administração de haloperidol e benzodiazepinas (Kronstrand *et al.*, 2013).

É relevante considerar que este estudo foi realizado apenas na população de Freiburg e, como tal, não apresenta uma dimensão nacional, relativamente ao número de hospitalizações ocorridas pelo consumo de substâncias contendo canabinóide sintéticos. Ainda assim, deve reconhecer-se a sua importância para conferir, embora de um modo superficial, a ocorrência de determinados efeitos adversos característicos, uma vez que este tipo de estudos é bastante raro, tanto na Europa como no resto do Mundo.

(7) Estatísticas relativas a hospitalizações por consumo de substâncias psicoativas

A nível nacional, o relatório de 21/12/2012 da Direção Geral de Saúde (DGS) apresenta as notificações hospitalares feitas a este organismo pelo consumo de substâncias psicoativas entre 2010 e o final de 2012 (Relatório da DGS, 2012). Neste relatório foram identificados 34 casos de consumo de produtos psicoativos por parte de indivíduos entre os 14 e os 52 anos, maioritariamente na região de Lisboa e vale do Tejo (15 casos) e na região Centro do país (11 casos) (Relatório da DGS, 2012). A nível dos sintomas apresentados, quinze casos demonstraram estado confusional agudo e doze casos apresentaram episódios psicóticos agudos. Em 12 casos foi referida a presença de sintomas mentais e em sete, estes eram múltiplos, incluindo sonolência, agitação psicomotora, euforia, obnubilação com discurso identificado e alterado, desejo de morte e alucinações.

15 casos apresentaram sintomas físicos, sendo que nove eram sintomas físicos múltiplos, quatro casos apresentaram arritmias e 11 revelaram ansiedade. A nível de sequelas, um caso apresentou sequelas físicas e cinco casos apresentaram sequelas mentais. Registaram-se ainda dois casos de coma (Relatório da DGS, 2012). Quanto aos produtos consumidos, estes variavam entre diversas substâncias psicoativas que incluíam mefedrona, *Bloom*, assim como incensos e ervas sintéticas, embora a grande parte fossem substâncias desconhecidas, e, em alguns casos, a única informação que o doente referiu foi o facto de ter sido comprado numa *smart shop* (Relatório da DGS, 2012). Na maioria destes casos apresentados nos serviços hospitalares os indivíduos não tinham tido qualquer experiência anterior semelhante, o que pode significar que, ou nunca tinham consumido produtos semelhantes, ou simplesmente estes sintomas deveram-se a um consumo ocasional ou ao aumento das doses habituais. Seriam

necessários estudos mais pormenorizados para se poder extrair qualquer tipo de conclusão relativamente à relação entre os hábitos de consumo destas substâncias e a ocorrência de efeitos adversos na população portuguesa.

Até março de 2013, a DGS foi notificada relativamente a nove casos do consumo destas substâncias, tendo três casos sido notificados pelo Hospital Espírito Santo em Évora, dois pelo Hospital José Joaquim Fernandes no Baixo Alentejo, e as restantes notificações realizadas pelos Hospitais de S. José, de S. Francisco Xavier, de S. Bernardo, Centro Hospital de Lisboa Ocidental e pela Unidade Local de Saúde de Matosinhos, E.P.E- Hospital Pedro Hispano (Direção-Geral da Saúde, 2013).

Desde então não se registaram mais notificações, o que poderá ser motivado pela entrada em vigor do novo regime jurídico relativo à prevenção e proteção contra a publicidade e comércio das novas substâncias psicoativas, aprovado pelo Decreto-Lei n.º 54/2013, de 17 de Abril e regulamentado pela Portaria n.º 154/2013, de 17 de Abril (em Anexo A), que torna grande parte destas substâncias ilegais (DGS, 2013). Deste modo, a ausência de notificações pode dever-se ao facto de os consumidores, com receio de repercussões legais, não se apresentarem nos serviços hospitalares para procurar ajuda, menosprezando assim alguns destes graves efeitos adversos.

Apesar destes relatórios não analisarem detalhadamente os produtos consumidos, eventualmente por falta de recursos, é relevante considerar a informação neles contida, uma vez que constitui a única amostra do fenómeno de *smart shops* a nível nacional.

(8) Tratamentos administrados perante hospitalizações por consumo de canabinóides sintéticos

Os tratamentos efetuados nas unidades hospitalares visam geralmente resolver a sintomatologia e, não atuar diretamente nas concentrações de canabinóides ou dos seus metabolitos (Rosenbaum *et al.*, 2012; Kronstrand *et al.*, 2013). O tratamento de efeitos adversos leves a moderados consiste maioritariamente em medidas de suporte, sendo que a maioria destes doentes não necessita de cuidados específicos, uma vez que a sintomatologia desaparece passadas algumas horas. Para a resolução de efeitos adversos graves é recomendada uma terapêutica sintomática e de suporte (Rosenbaum *et al.*, 2012; Kronstrand *et al.*, 2013). Em situações de agitação ou delírio é recomendado o uso de benzodiazepinas, por via oral ou intravenosa. Para o tratamento de distonia e rigidez, é recomendada a administração de difenidramina. Na eventualidade da

ocorrência de ataques, é aconselhada a administração de benzodiazepinas e, se estes não forem resolvidos, de propofol ou barbitúricos. Se necessário, dever-se-á colocar o doente em suporte respiratório (Rosenbaum *et al.*, 2012). Na presença de efeitos cardíacos, como taquicardia, é aconselhada a administração de benzodiazepinas pelo seu efeito sedativo, sendo, contudo, aconselhável a verificação do eletrocardiograma e monitorização cardíacas. Para efeitos adversos, como dores de peito, é aconselhado também realizar a monitorização cardíaca e um eletrocardiograma, acompanhado do tratamento com aspirina, nitroglicerina ou benzodiazepinas. Se a taquicardia ocorrer por agitação extrema, o doseamento das concentrações séricas de troponina é também aconselhado para precaver os riscos de enfarte agudo do miocárdio ou de outras lesões a nível cardiovascular (Rosenbaum *et al.*, 2012; Hermanns-Clausen *et al.*, 2013). Se algum doente apresentar comportamentos de auto-agressão, ou se estes efeitos adversos se verificarem em crianças (uma vez que a exposição em crianças é um sinal de negligência), estes devem ser indicados para avaliação psicológica até à resolução da sintomatologia (Rosenbaum *et al.*, 2012). Tanto na amostra da população portuguesa como na amostra da alemã anteriormente apresentadas, a resolução da maioria dos casos de hospitalização foi relativamente rápida, sendo a média de tempo no qual os doentes ficaram internados, cerca de um dia (Relatório da DGS, 2012; Hermanns-Clausen *et al.*, 2013).

Uma terapêutica não implementada nas unidades de cuidados hospitalares é a utilização de antagonistas dos canais CB1, como é o caso do SR141716, que tem demonstrado inibir efeitos psicotrópicos, tais como estados de alucinação, delírio, analgesia, mas também efeitos cardiovasculares do Δ^9 -THC em ensaios clínicos com humanos (Huestis *et al.*, 2001). Também o antagonista opióide naltrexona tem demonstrado inibir os efeitos do Δ^9 -THC em estudos com animais (Rosenbaum *et al.*, 2012). Assim, considera-se necessário efetuar mais estudos para comprovar a eficácia destas moléculas no tratamento de intoxicações por canabinóides sintéticos, uma vez que estes, não só apresentam uma estrutura distinta do Δ^9 -THC, como também se comportam como agonistas totais dos recetores e não agonistas parciais. Desta forma, é necessária a realização de ensaios clínicos, de modo a compreender melhor a relação entre os canais CB1 e as próprias moléculas dos canabinóides sintéticos que, como se sabe, apresentam uma crescente variedade, levando a uma dificuldade acrescida na identificação de um potente inibidor destes efeitos.

k. Dependência e síndrome de abstinência

Há muito que a tolerância aos efeitos da canábis e do seu principal constituinte psicoativo, Δ^9 -THC, é conhecida, tendo sido demonstradas, tanto em humanos, como em animais (Howlett *et al.*, 2004). Este fenómeno tem sido observado em animais e humanos expostos a administrações prolongadas destas substâncias e pode dever-se a diversos fatores farmacocinéticos dos próprios canabinóides utilizados, tais como alterações na absorção, distribuição, metabolismo e excreção, assim como modificações nos recetores canabinóides (Rubino, Patrini, Parenti, Massi & Parolaro, 1997; Pertwee, 1998). Algumas modificações nos recetores canabinóides após a exposição crónica a estes agentes, observadas em vários estudos, incluem a dessensibilização destes por inibição da adenilil ciclase, uma vez que a inibição da acumulação de cAMP foi diminuída em comparação com exposições agudas a canabinóides (Dill *et al.*, 1988). Outro fator que influencia todo o fenómeno de tolerância aos canabinóides é a adaptação dos recetores CB1, a qual difere consoante a região onde estes se encontram. Estes recetores seriam regulados de maneiras diferentes, apesar de possuírem estruturas idênticas conferindo adaptações específicas da região onde se encontram (González, Cebeira, & Fernández-Ruiz, 2005). Tanto as modificações nos recetores, como as de origem farmacocinética podem ter um início de ação, duração e extensão variáveis, dependendo de inúmeros fatores, como o tipo de agonista utilizado. A maioria dos estudos relativos ao mecanismo de tolerância com canabinóides é realizado com o Δ^9 -THC e raramente com canabinóides sintéticos, no entanto, o fenómeno de tolerância está muitas vezes ligado a elementos de dependência física, quando após um consumo crónico destas substâncias, este é interrompido abruptamente (Kalant, 2004).

Alguns estudos reportam episódios de dependência física com síndrome de abstinência, tanto em animais como humanos, utilizando canabinóides sintéticos. Aceto, Scates e Martin (2001) estudaram a ocorrência de fenómenos de dependência física e abstinência em ratazanas, utilizando infusões do canabinóide sintético WIN 55,212-2. A utilização de um regime de quatro dias com doses crescentes de 4,8 mg/kg/dia e dois dias de 16 mg/kg/dia, foi capaz de produzir nestes roedores comportamentos de abstinência, 24 horas após da última administração (Aceto *et al.*, 2001). Neste período de tempo, começaram a surgir episódios de tremores de membros e corporais, e esfrega contínua do focinho. Outros comportamentos foram ainda observados, mas não utilizados no estudo como meios de comparação entre os diferentes grupo, tais como

tremores de cabeça, mastigação contínua, enrolar a língua, imobilização e andar para trás. É de notar que estes sintomas foram apenas significativos no grupo de ratasanas ao qual foram administradas doses elevadas e moderadas de WIN 55,212-2, enquanto os grupos com doses pequenas tiveram resultados pouco significativos. Releve-se também que as doses referidas foram administradas por via endovenosa, o que não acontece tradicionalmente com os utilizadores de canabinóides sintéticos, os quais consomem estas substâncias por via inalatória ou oral (Aceto *et al.*, 2001).

Também Dalton e Zavitsanou (2010) verificaram as diferenças no aparecimento de tolerância aos efeitos dos canabinóides HU210 em roedores adultos e adolescentes. Após uma exposição repetida a este canabinóide sintético durante 14 dias, os investigadores estudaram a ocorrência de tolerância para um efeito característico do HU210 que é a perda de peso. Deste modo, os autores verificaram que em ratos adolescentes, a tolerância a este efeito desenvolve-se mais rapidamente do que em ratos adultos, podendo este fenómeno dever-se, não só a desregulação dos recetores CB1, que acontece com os recetores acoplados a proteínas G quando estimulados intensivamente, mas, também, à dessensibilização dos recetores (Lohse, 1993). No entanto, Dalton e Zavitsanou também observaram que, apesar desta diferença no desenvolvimento de tolerância nos ratos adolescentes, estes apresentam um mecanismo de compensação menos elevado do que os adultos à hiperestimulação dos recetores CB1 e que a perda de densidade destes recetores também era maior em adultos do que em adolescentes, sugerindo que esta diferença de efeito esteja relacionada com alterações específicas da idade (Dalton & Zavitsanou, 2010). O desenvolvimento deste estudo tem relevância, uma vez que o padrão de alterações observadas no organismo dos adolescentes perante o consumo de canabinóides sintéticos é ainda pouco conhecido e, também, pelo facto de muitas vezes começarem o consumo durante a adolescência. Como os próprios autores referem, o consumo de canabinóides provoca algumas alterações ao nível da morfologia, como observado também neste estudo. Uma vez que o consumo de Δ^9 -THC na adolescência está associado a falhas cognitivas manifestadas na idade adulta, substâncias como o HU210, que são agonistas totais dos recetores CB1 com uma estrutura semelhante ao Δ^9 -THC, podem provocar ainda outras alterações, como défices de atenção e memória ou desenvolvimento de psicoses (Ehrenreich *et al.*, 1999).

Também Zimmerman e os seus colaboradores (2009) reportaram um caso no qual um jovem de 20 anos apresentou sintomas de abstinência após fumar a substância “*Spice Gold*” durante um período de 8 meses. Este jovem apresentava um historial

prévio de consumo de drogas como haxixe, cogumelos alucinogênicos e *Salvia divinorum*. Até três anos antes do evento reportado as únicas substâncias consumidas eram 10 cigarros por dia e 1g de “*Spice Gold*”, durante 8 meses. Por observar uma contínua diminuição dos efeitos dos canabinóides sintéticos o jovem aumentou a dose para 3g diárias, divididas entre 3 a 4 tomas. Após um período de tempo no qual o jovem não conseguia obter o produto “*Spice Gold*” este começou a desenvolver sintomas de abstinência física tais como sudorese, especialmente à noite, tremores, palpitações, agitação, insônias, náuseas, vômitos, cefaleias e sentimentos depressivos e desespero. No entanto, estes sintomas pararam abruptamente após o jovem retomar o consumo da substância previamente mencionada, passando a fazer 5mg por dia. A continuidade do consumo deste produto levou o jovem a perder cerca de 5kg e a dormir cerca de 5 horas por noite, o que o conduziu a um hospital para realizar uma desintoxicação de “*Spice Gold*” (Zimmermann *et al.*, 2009).

Quatro dias antes do tratamento, havia-lhe sido prescrito por um médico 7,5mg de zopiclona por dia para as insônias, tendo esta dose sido reduzida para 3,75mg diárias durante o período em que esteve internado. Este doente, cujos testes para a detecção de álcool, opióides, cocaína, benzodiazepinas, canabinóides, metadona e anfetaminas obtiveram resultados negativos, foi internado no serviço hospitalar e durante 7 dias apresentou uma sintomatologia semelhante àquela que tinha experienciado aquando da primeira vez que tinha cessado o consumo de “*Spice Gold*”, assim como hipertensão com valores de 180/90 mm Hg e batimentos de cardíacos de 125/min. Após este período os sintomas desapareceram, exceto a hipertensão, que se manteve por mais dois dias, sentindo apenas algumas dificuldades em dormir, sendo para isso administrado 0,75mg de pramipexole, que foi descontinuado pouco tempo após a alta dada ao indivíduo (Zimmermann *et al.*, 2009).

Através deste caso é possível observar o aparecimento de um fenómeno de síndrome de abstinência por dependência física da substância “*Spice Gold*” que contem na sua constituição canabinóide sintéticos, como o JWH-018 e o CP-47497. Uma vez que o doente na altura que consumia este produto, também administrava zopiclona, os autores deste *case report* refutam a hipótese da síndrome de abstinência ser provocada por este fármaco, uma vez que, se tal acontecesse, esta síndrome seria semelhante às apresentadas na descontinuidade de consumo de benzodiazepinas. Contudo, tanto o período de tratamento como o doseamento de zopiclona foram bastante reduzidos, tendo o próprio doente pedido a redução das doses deste fármaco, o que não aconteceria num

episódio de dependência física. Os sintomas não melhoraram quando este fármaco foi repostado, ao contrário do que aconteceu com o “*Spice Gold*”, tendo estes ressurgido aquando da nova interrupção do seu consumo. Deste modo, os autores justificam a ocorrência de dependência física com síndrome de abstinência para o “*Ápice Gold*”, baseando-se nos critérios da *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-Fourth Edition* (DSM.IV) e na *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problem 10th Revision* (ICD-10). Segundo os critérios da *American Psychiatric Association* (APA), (2000), para que haja dependência de uma substância, têm que se observar determinados eventos, como o desenvolvimento de um síndrome específico à substância devido à cessação ou redução do seu uso prolongado. Este síndrome específico causa sofrimento ou prejuízo no funcionamento social, ocupacional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo e estes sintomas não se podem dever a qualquer outra condição médica geral ou transtorno mental (APA, 2000). Através das informações obtidas a partir deste caso é possível observar a ocorrência de um síndrome específico com sintomatologia que não está aparentemente associado a qualquer outra substância ou patologia, provocando negligência perante a sua atividade ocupacional e sempre associado a um forte desejo de consumir mais deste produto, apesar das suas consequências (Zimmermann *et al.*, 2009).

Este caso trata-se dos poucos que descrevem a ocorrência de dependência física com síndrome de abstinência associados ao uso de canabinóides sintéticos. Apesar de não existirem confirmações do consumo destes canabinóides através de fluidos corporais do indivíduo, e sendo a descrição dos seus consumos confirmada apenas por ele, os testes negativos a todas as outras substâncias de abuso oferecem suporte a que foi, de facto, o produto “*Spice Gold*” que causou este fenómeno (Zimmermann *et al.*, 2009). Porém entende-se necessária a realização de ensaios clínicos que comprovem o comportamento destas moléculas em situações de consumo crónico de doses elevadas e interrupção do mesmo, uma vez que não existem mais casos reportados de situações semelhantes.

Em suma, a total extensão do potencial de abuso destas substâncias ainda não é inteiramente conhecido, sendo necessários mais estudos que comprovem, de facto, que a administração crónica de canabinóides sintéticos, para além de desenvolver tolerância é responsável por síndrome de abstinência com consequências para a saúde dos consumidores. O que se sabe destas ocorrências em humanos resulta de casos reportados, como o apresentado em cima (Zimmerman *et al.*, 2009) que, apesar de

ilustrar claramente o uso prolongado de um produto contendo canabinóides sintéticos e reações de dependência após a sua interrupção, não tem o mesmo grau de evidência do que um ensaio clínico. Por outro lado, a realização de estudos relativos a dependência de substâncias utilizando humanos sem qualquer contacto prévio com canabinóides sintéticos é obviamente improvável por razões éticas, sendo possível apenas investigar utilizando modelos animais, como tem sido realizado até à data, extrapolando os resultados obtidos.

I. Prevalência de consumo de canabinóides sintéticos

O padrão de consumo de canabinóides sintéticos é algo que se encontra em constante mudança, dependendo não só do surgimento de novas substâncias, mas, também, da região onde se consomem estes produtos. O mercado de substâncias psicoativas contendo canabinóides sintéticos é bastante abrangente, incluindo as *smart shops* e sítios especializados na internet. Uma vez que a informação relativa ao seu consumo é bastante escassa, investigadores e instituições recorrem na maioria das vezes a inquéritos realizados à população geral ou a grupos restritos (Sedefov *et al.*, 2009).

(1) Prevalência do consumo nos Estados Unidos da América e na Europa

A maior parte da informação disponível relativa à prevalência do consumo de canabinóides sintéticos provém dos Estados Unidos da América através dos estudos anuais *Monitoring The Future* (Johnston, O'Malley, Bachman & Schulenberg, 2012). O estudo mais recente, de 2012, revela que em estudantes do 12º ano do ensino secundário, os canabinóides sintéticos são a segunda droga ilícita mais consumida (11,3%, menos 0,1% que no ano anterior). Em alunos dos 10º e 8º anos de escolaridade a prevalência era de 8,8 e 4,4%, respetivamente, relevando que em alunos do 8º ano os canabinóides sintéticos eram a terceira substância ilícita mais consumida. Já em estudantes universitários e jovens adultos até aos 28 anos (não universitários) as percentagens de consumo observadas foram de 4,3 e 5%, respetivamente. Apenas 24% dos alunos inquiridos associavam algum perigo ao consumo destas substâncias

A nível Europeu existem estudos de prevalência do consumo de canabinóides sintéticos em diversos países, no entanto estes não apresentem os mesmos métodos, amostras semelhantes ou terminologia, não podendo, por isso, ser comparáveis entre si. Num inquérito realizado pelo *Home Office Statistics* Britânico relativamente às áreas de

Inglaterra e País de Gales e realizado nos domicílios dos participantes, foram colocadas questões relacionadas com o uso de drogas, sendo respondidas apenas por indivíduos entre os 16 e os 59 anos (a decisão de excluir maiores de 60 foi puramente económica, uma vez que a prevalência do consumo de drogas nesta faixa etária é considerada muito baixa). Os resultados obtidos para o consumo de canabinóides sintéticos foram muito baixos, algo comparável com os resultados da edição de 2011 deste inquérito, no qual o grupo dos 16 aos 24 anos apresentou uma percentagem de consumo de 0,4% e o grupo dos 25 aos 59 anos, 0,1%, ficando a média em 0,2%. Já para o inquérito elaborado em 2012, a média de consumo de canabinóides sintéticos no conjunto dos grupos etários foi de 0,1%. Apesar destes inquéritos serem anónimos, é de salientar que foram realizados após a entrada em vigor de medidas legais relativas ao controlo de canabinóides sintéticos, o que poderá ter influenciado os resultados obtidos. Possivelmente, o facto de estes canabinóides não serem legais terá provocado uma certa retração dos participantes em divulgarem informações, mesmo sendo estes inquéritos anónimos (Smith & Flatley, 2011; Great Britain Home Office, U.K., 2012).

Em Espanha, a *Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas* realizou em 2010 um inquérito aos estudantes do ensino secundário de todo o país (ESTUDES), relativamente aos hábitos de consumo de drogas. Numa amostra de 25.000 alunos dos 14 aos 18 anos, 1,1% tinha utilizado canabinóides sintéticos pelo menos uma vez na vida, 0,8% tinha utilizado nos 12 meses anteriores à elaboração do inquérito e 0,5% tinha admitido ter consumido pelo menos uma vez, 30 dias antes de responder ao questionário. Infelizmente, nestes inquéritos não foi possível saber como os jovens tiveram informações relativas a locais de aquisição, quais os produtos que deveriam comprar, ou as razões do consumo, informações que seriam úteis para melhor compreendermos este fenómeno (Clinical Committee of the Government Delegation for the National Plan on Drugs, 2010).

Também na Alemanha, país onde o fenómeno dos canabinóides sintéticos atingiu rápida popularidade, foi realizado um estudo em 2011 na cidade de Frankfurt com alunos dos 15 aos 19 anos, visando o uso de produtos contendo canabinóides sintéticos, nomeadamente misturas herbais ou “*spices*”. Os dados relativos a esta amostra comparativamente a estudos anteriores revelaram que em 2009, aproximadamente 6% já tinha consumido estes produtos e em 2010 a percentagem de consumo subiu para 9% (Werse *et al.*, 2012). Estes resultados permitem observar que, apesar da introdução de medidas legais para controlo do consumo destas substâncias,

este continua a aumentar por parte dos jovens. Neste inquérito foi também observado que a maioria dos consumidores de produtos contendo canabinóides sintéticos era também consumidor regular de canábis, consumindo os canabinóides sintéticos possivelmente por procurarem uma substância mais intensa, ou por tentarem consumir algo que fosse dificilmente detetável nos testes habituais de controlo de substâncias ilícitas (Werse *et al.*, 2012).

Tendo em conta que, sem a existência de *smart shops*, a procura destes produtos é realizada basicamente através da internet, a União Europeia desenvolveu um projeto de monitorização *online*, o *Psychonaut Web-mapping Project* para a pesquisa de novas moléculas de canabinóides sintéticos e outras drogas legais, em nove línguas e em diferentes motores de pesquisa ou sítios específicos. De acordo com o *Psychonaut Project*, a procura na internet de termos relacionados com *spices* e outros produtos contendo canabinóides sintéticos tem aumentado bastante desde o segundo trimestre de 2008. Este grupo de trabalho da UE realizou um trabalho de *web-mapping* e, através do *Google Insight*, detetou que termos como “*spice gold shop*”, “*spice gold buy*” e “*spice gold smoke*” têm tido uma popularidade exponencialmente crescente neste motor de pesquisa, em países que já têm legislações de controlo para estas substâncias como é o caso do Reino Unido, Áustria, Alemanha, Polónia, Suécia e mesmo da Rússia (Sedefov *et al.*, 2009).

A compra destes compostos através da internet também torna mais difícil a elaboração do perfil da população que consome canabinóides sintéticos. O anonimato da internet torna difícil concluir se, hoje em dia, os consumidores mais prevalentes continuam a ser jovens consumidores de canábis que tentam utilizar estas substâncias para evitar testes de deteção daquela substância, pessoas interessadas em utilizar drogas que são legais, ou mesmo jovens atraídos pelo mediatismo conferido a estas drogas (Sedefov *et al.*, 2009). Através de um estudo realizado em 2012 utilizando inquéritos *online* anónimos, verificou-se que 98% dos participantes revelaram o seu país de origem, pertencendo a maioria ao Reino Unido, Estados Unidos, Canadá, Irlanda e Austrália. Através deste inquérito, foi elaborado o perfil típico dos utilizadores destas substâncias, sendo estes, indivíduos do sexo masculino com uma idade média de 25 anos, com emprego ou estudantes, caucasianos, heterossexuais. 1/3 tinha uma educação de nível superior e, pelo menos uma vez na vida já havia consumido canabinóides naturais (Winstock & Barratt, 2013). A maioria dos participantes tinha utilizado canabinóides sintéticos, em média, três vezes por mês, sendo que apenas 4,8% revelava

consumir diariamente estas substâncias. Também aqui, a maioria dos participantes preferia o consumo de canabinóides naturais, o que coincide com os dados observados em outros estudos. Os participantes deste inquérito também revelaram que tinham experienciado mais efeitos adversos e sintomas de pós-utilização com o consumo de canabinóides sintéticos. Apesar de este ser um dos poucos estudos que demonstram um padrão global de consumo, há que salientar que os inquéritos foram preenchidos pelos participantes através da internet, o que pode condicionar o grau de veracidade dos resultados e que apesar de definir um perfil geral do consumidor, seria também relevante, se possível, tentar saber quais os produtos consumidos e onde tinham sido adquiridos (Winstock & Barratt, 2013).

(2) Prevalência do consumo em Portugal

Em relação à realidade nacional, o Serviço de Intervenção em Comportamentos Aditivos e Dependências (SICAD) levou a cabo em 2013 um estudo sobre o consumo de substâncias psicoativas entre a população de estudantes universitários, tendo em conta a entrada em vigor da nova legislação sobre prevenção e proteção contra a publicidade e comércio das Novas Substâncias Psicoativas (Decreto-Lei n.º 54/2013, de 17 de Abril e Portaria n.º 154/2013, de 17 de Abril) (Guerreiro, Costa, & Dias, 2013). Este estudo foi realizado com base num questionário de autopreenchimento entre janeiro e fevereiro de 2013. Os seus dados preliminares revelam que numa população de 500 estudantes do campus universitário de Lisboa, 29% já consumiu pelo menos uma vez na vida estas substâncias psicoativas e 18,6% consumiu nos últimos 12 meses. A população masculina apresenta maior prevalência no consumo destas substâncias, as quais, na sua maioria, foram incensos herbáceos e fertilizantes para plantas, aparecendo em terceiro lugar a *Salvia divinorum* (Guerreiro *et al.*, 2013). 76% revela não consumir estes psicoativos simultaneamente com outras substâncias ilícitas, enquanto que os restantes 24% as consome com álcool. A maioria dos inquiridos revela uma preferência por substâncias ilícitas, como cocaína, a estes psicoativos. Também 76% revela ter conhecimento de amigos que já tinham consumido estes produtos e 32% conhecem amigos que já foram hospitalizados pelo consumo destes produtos. As motivações que levam ao consumo são, na maioria, dos casos curiosidade, relaxamento, sensações de bem estar e euforia e estar com amigos (Guerreiro *et al.*, 2013). Saliente-se ainda que a maioria dos inquiridos (80%), atribui um elevado grau de risco ao consumo regular e 24% associa esse mesmo risco ao consumo ocasional, sendo também atribuído um

maior risco a estas substâncias do que a drogas ilícitas, como a cannabis. A maioria dos jovens revela que a aquisição destes produtos foi feita através de *smart shops*, no entanto é também a maioria (61%) que se assume ser contra a existência das mesmas (Guerreiro *et al.*, 2013).

Apesar deste estudo apresentar uma amostra não probabilística e os inquéritos serem realizados por autopreenchimento é o exemplo mais recente da prevalência do fenómeno dos produtos psicoativos em Portugal na população jovem (a média das idades dos participantes rondava os 23 anos) e que frequenta o ensino superior, o que não representa a totalidade destas faixas etárias mas confere dados importantes quanto aos comportamentos adotados face ao consumo destas substâncias como o aumento da perceção dos riscos associados ao consumo destes produtos por parte dos próprios consumidores e também por estes serem contra as *smart shops* o que revela que a informação relativa aos perigos destes compostos começa a ser mais captada pelos consumidores que têm maior consciência dos riscos que correm e também que talvez não sintam confiança nos produtos que adquirem neste tipo de estabelecimentos (Guerreiro *et al.*, 2013).

(3) Prevalência das diferentes moléculas de canabinóides sintéticos

Sabendo que o mercado dos produtos que inclui canabinóides sintéticos é bastante vasto, identificar quais os canabinóides mais prevalentes nestes produtos torna-se uma tarefa incessante uma vez que novas moléculas estão continuamente a aparecer, não só pelo desenvolvimento de canabinóides sintéticos mais potentes, mas também pela alteração estrutural de moléculas recentemente reguladas pela lei, conferindo-lhes novamente um carácter lícito. Nos Estados Unidos, até Março de 2011, os canabinóides sintéticos mais prevalentes eram o JWH-018, JWH-073, JWH-200, CP-47,497 e CP-47,497-C8. Já em amostras recolhidas em Dezembro do mesmo ano, 31% ainda detetavam a presença de JWH-018, 17% para AM2201, 13% para JWH-073, 5% para JWH-250 e 4% para JWH-019, é de notar que estas foram recolhidas após a entrada em vigor de uma lei federal que baniu estas substâncias (NMS Labs, 2012). A nível europeu os canabinóides sintéticos mais comuns nos produtos vendidos em *smart shops* eram sensivelmente semelhantes aos verificados nos Estados Unidos.

Na Turquia, em 2011, os canabinóides sintéticos mais prevalentes nas misturas herbais consumidas foram a associação de JWH-018 com JWH-081, seguidos de JWH-

018 isoladamente e, em menores percentagens, as combinações de JWH-018 com CP-47,497, CP-47,497 isolado e JWH-250 (Gurdal *et al.*, 2013).

Já na Alemanha, onde a lei proíbe grande parte dos canabinóides sintéticos conhecidos, como o caso dos apresentados acima e também do AM2201 e do JWH-210, foi elaborado um estudo no Verão de 2012 onde se observou que as misturas herbais disponíveis continham novos canabinóides como o AM-2232, UR-144, XLR-11, STS-135 e JWH-122-pentenil. É de notar que a maior parte destes novos canabinóides observados têm estruturas e propriedades farmacológicas ainda por estudar (Langer, Lindigkeit, Schiebel, Ernst & Beuerle, 2013).

Com as alterações legais a banirem os canabinóides sintéticos mais vulgares, começam a surgir moléculas nas misturas herbais substituintes de *canábis*, que mantem o seu carácter legal (Gurdal *et al.*, 2013).

Como é possível observar na figura 6, a partir da entrada em vigor nos Estados Unidos da proibição de algumas espécies como JWH-018, JWH-073, JWH-250 ou JWH-019, o número de casos detetados destes canabinóides no sangue decresceu significativamente, ao passo que canabinóides como, AM-22001 e JWH-122, que mantiveram, na altura, estatuto legal, registaram um aumento no seu consumo (vide Figura 7) (NMS Labs, 2012).

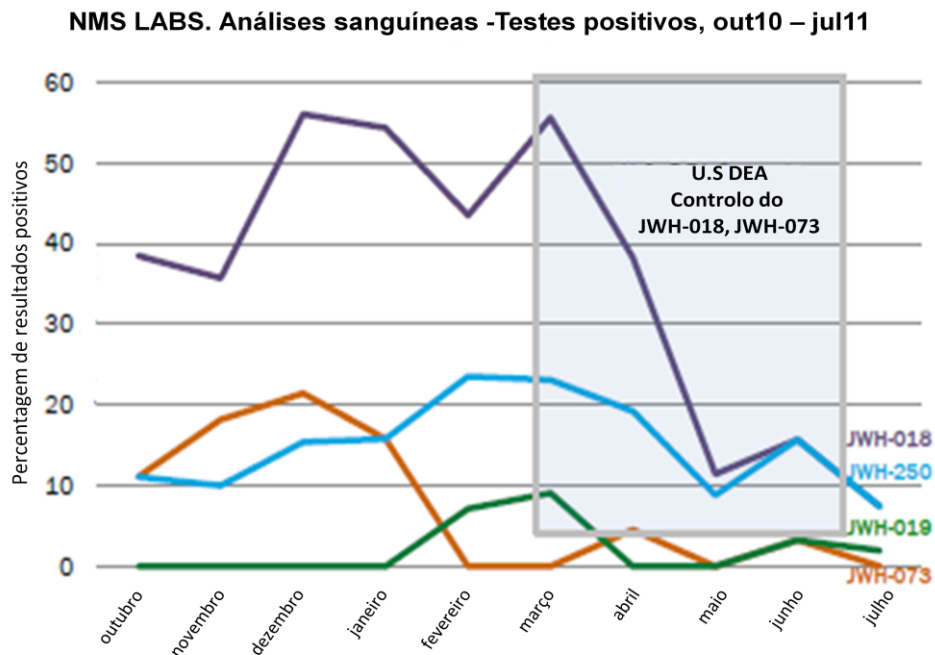


Figura 6 - Detecção de canabinóides sintéticos em amostras de sangue entre outubro 2010 e julho de 2011 nos Estado-Unidos

Fonte: Adaptado de NMS Labs, (2012).

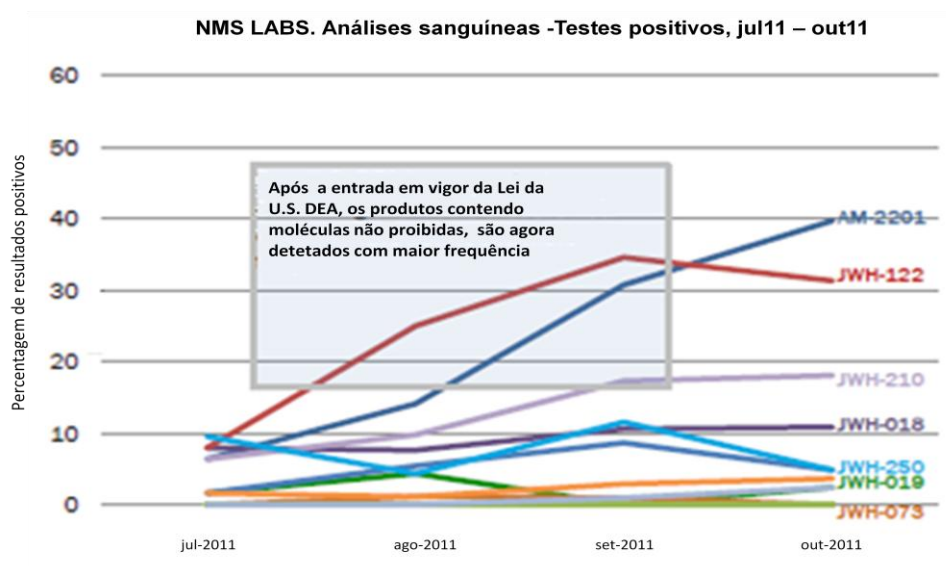


Figura 7 - Detecção de canabinóides sintéticos em amostras de sangue entre julho e outubro de 2011.

Fonte: Adaptado de NMS Labs, (2012)

Alguns destes novos compostos resultam muitas vezes da inclusão de moléculas com uma afinidade maior para os recetores canabinóides e atividade intrínseca maior do que os utilizados anteriormente, o que pode desenvolver ainda mais casos de reações adversas após o consumo destes canabinóides sintéticos (Ernst *et al.*, 2011). Assim, convém compreender a forma como os governos de diferentes países controlam o fenómeno dos produtos contendo canabinóides sintéticos e quais as substâncias proibidas.

(4) Medidas de controlo

Com o crescimento do mercado de produtos que têm na sua composição substâncias psicoativas, nomeadamente canabinóides sintéticos, e a consequente ocorrência de fenómenos preocupantes para a saúde pública derivados do consumo destas substâncias, como o seu potencial de abuso e a causalidade de um grande número de hospitalizações devido ao seu consumo, muitos países desenvolveram barreiras legais à produção, manufatura e consumo destes produtos e dos canabinóides sintéticos que deles fazem parte. O desenvolvimento de medidas de controlo isoladas em cada país deve-se ao facto de, tanto os canabinóides sintéticos, como os produtos nos quais são incluídos, não fazerem parte de nenhuma das convenções das Nações Unidas para o controlo de drogas, nomeadamente da *Single Convention on Narcotic Drugs* de 1961 ou da *Convention on Psychotropic Substances* de 1971 (Sedefov *et al.*, 2009). Deste modo, a grande maioria dos estados membros, que até há poucos anos, não fazia qualquer referência a canabinóides sintéticos nas sua legislação interna relativa ao controlo de

drogas, foi obrigada a formular novos obstáculos legais, de forma a tentar impedir o rápido alastramento destes produtos entre as populações e evitar os perigos que resultam do seu consumo.

(5) Controlo legal nos Estados Unidos da América

Nos Estados Unidos da América, a grande maioria dos canabinóides sintéticos passou a ser controlada em Julho de 2012, com a *Synthetic Drug Abuse Prevention Act of 2012* (*United States Senate*, 2012) que classifica estas moléculas como substâncias do tipo 1 do *Controlled Substances Act*. De acordo com esta classificação, os canabinóides sintéticos incluídos têm um elevado potencial de abuso, não têm qualquer utilização terapêutica dentro dos Estados Unidos e não apresenta qualquer perfil de segurança para utilização no tratamento de patologias sob supervisão médica (*United States Senate*, 2012). As moléculas proibidas são definidas como “qualquer substância agonista dos recetores canabinóides CB1, com atividade demonstrada por estudos de ligação ao recetor em testes farmacológicos” (*United States Senate*, 2012, p. 2). Assim, com esta nova medida legal, grande parte dos canabinóides sintéticos incluídos nos produtos comercializados como substitutos de marijuana, bem como os seus isómeros, sais e sais de isómeros, passam a ser controlados legalmente, sendo proibido o seu consumo, produção, distribuição, comercialização e posse (*Controlled Substances Act*). Esta lei inclui grande parte dos canabinóides sintéticos mais prevalentes, como é o caso do JWH-018, JWH-073, JWH-081, CP-47,497 e o seu homólogo C8, mas também inclui as moléculas que têm recentemente vindo a crescer no mercado destes produtos, como é o caso do JWH-122 e do AM2201, o que demonstra uma preocupação do governo americano em tentar combater a rápida evolução do aparecimento de novas moléculas que tentam explorar algum vazio legal (*United States Senate*, 2012). O que acontecia antes da entrada em vigor desta lei consistia na aplicação pelos vários estados de diferentes medidas legais para o controlo de *spices* e produtos relacionados, geralmente proibindo a sua venda. As leis de cada estado também muitas vezes proibiam apenas um conjunto limitado de canabinóides sintéticos que nem sempre eram os principais constituintes do produto, por razões já referidas como o desenvolvimento de novas moléculas, o que conduzia ao livre consumo destes produtos. Em estados como o Arkansas, ou o Iowa, existiam apenas leis temporárias de emergência que baniam, em certos casos, apenas o JWH-018 ou o JWH-073, esperando que, ao terminar o prazo legal da efetividade destas medidas, já existissem outras que definitivamente

proibissem estas moléculas, algo que mais uma vez facilitava o desenvolvimento do mercado de canabinóides sintéticos (UNODC, 2009). É de salientar que o aparecimento da *Synthetic Drug Abuse Prevention Act of 2012* ficou a dever-se a um incidente ocorrido em 2010, no qual um jovem do estado do Iowa se suicidou uma hora após ter consumido K2, um produto contendo canabinóides sintéticos, facto com grande repercussão nos media e que chocou a população, tendo levado o governo Norte-Americano a tomar de medidas legais para controlar nacionalmente estes produtos (Love, 2013).

(6) Controlo legal na Europa

A nível Europeu, as medidas legais para o combate de canabinóides sintéticos são diferentes de acordo com a legislação de cada país, não havendo regulamentação comunitária de suporte, pelo que nem todas as moléculas são proibidas nos diferentes países da União Europeia.

No Reino Unido os canabinóides sintéticos foram submetidos a controlo legal, tendo sido incluídos na classificação de drogas do tipo B na *Misuse of Drugs Regulations* (UK Home Office, 2001). Nesta classificação está incluída a maioria dos canabinóides sintéticos, assim como os seus estereoisómeros, sais e quaisquer produtos ou misturas que os contenham. De modo a tentar controlar o vasto leque de substâncias que compreendem o universo dos canabinóides sintéticos, o governo britânico classificou estas substâncias de acordo com cinco definições genéricas a nível da estrutura química, e que estavam suportados em estudos científicos suficientes para suportarem as suas classificações. Estas moléculas teriam de ser reconhecidas como agonistas dos recetores CB1 e identificadas pelas suas capacidades de se ligarem aos recetores a nível cerebral e deste modo produzirem efeitos psicoativos (*Advisory Council on the Misuse of Drugs*, 2012). Estas classificações estruturais dos canabinóides apesar de serem bastante abrangentes, necessitam de constantes atualizações, uma vez que o mercado dos canabinóides sintéticos está em constante desenvolvimento. Como tal, foram já detetadas algumas moléculas que escapam ao alcance deste documento legal. É o caso dos canabinóides AM-694, MAM-2201 (homólogo do AM2201), AM-2233, AM-679, RCS-4, o seu homólogo em C4 e o seu isómero 2, WIN-48,098 (pravadolina), AM-1248, AB-001 e UR-144. Por estas razões, o *Advisory Council on the Misuse of Drugs* recomendou em Outubro de 2012 a alteração

do *Misuse of Drugs Act* (1971) de forma a incluir estas novas moléculas, modificando as definições genéricas estruturais (ACMD, 2012).

Na Áustria, um dos países onde primeiramente se verificou o aparecimento de canabinóides sintéticos nos produtos comercializados nas *smart shops*, desde 2009 que moléculas como o JWH-018, o CP-47,497 e os seus homólogos e HU-210 são proibidos de serem importados e comercializados pela Lei Farmacêutica deste país (Sedefov *et al.*, 2009). Após a implementação destas medidas foi necessário ampliar de imediato o espectro de substâncias banidas, devido ao rápido crescimento do mercado para moléculas que continuavam legais. Deste modo, em Outubro de 2010, as moléculas JWH-015, JWH-019, JWH-073, JWH-081, JWH-200 e JWH-250 passaram igualmente a ter um estatuto ilegal (UNODC, 2009).

Também a Alemanha aprovou em 2009 uma regulamentação de emergência visando controlar provisoriamente quaisquer operações de venda, marketing, produção, aquisição e consumo de moléculas como JWH-018, CP-47,497 e três dos seus homólogos. Os canabinóides referidos passaram, deste modo, a ser considerados ilegais, independentemente da sua forma farmacêutica (Sedefov *et al.*, 2009). Esta regulamentação foi implementada permanentemente em 2010 com a inclusão na lista de proibições dos canabinóides sintéticos JWH-019 e JWH-073, e em 2011 adicionados também o JWH-015, JWH-081, JWH-200, JWH-250 e JWH-122 (UNODC, 2009).

Na Federação Russa, até 2009, apenas as marcas comerciais como *spices* (*Gold* e *Diamond*), *Zoom*, *Yucatam Fire*, *Dream*, *Ex-sexo* eram proibidas, sendo estes produtos classificados como potencialmente psicotrópicos, narcóticos, venenosos e com capacidade de prejudicar a saúde humana. Contudo os canabinóides sintéticos que as constituem não eram referidos na legislação. Mais tarde, em dezembro de 2009 foi incluído um grande número de canabinóides sintéticos na legislação, passando a ser , proibidos o CP-47,497 e os seus homólogos, HU-210, JWH-007, JWH-018, JWH-073, JWH-081, JWH-098, JWH-122, JWH-149, JWH-166, JWH-175, JWH-176, JWH-184, JWH-185, JWH-192, JWH-193, JWH-194, JWH-195, JWH-196, JWH-197, JWH-198, JWH-199 e JWH-200 (UNODC, 2009).

Em países como a França, Dinamarca, Itália, Suécia e Suíça, apenas alguns canabinóides sintéticos são proibidos, geralmente espécies como o JWH-018, o JWH-073, o CP-47,497 e os seus homólogos, sendo que, apenas em França e na Suécia o HU-210 e o JWH-250 são incluídos nesta referida lista. Um sistema legal diferente apresenta a Finlândia, no qual estas substâncias são classificadas como preparações medicinais,

não sendo possíveis de obter sem prescrição médica. Dentro desta classificação enquadram-se os canabinóides sintéticos JWH-018, JWH-073, JWH-200, HU-210, CP-47,497 e os seus homólogos em C6, C7, C8 e C9 (Sedefov *et al.*, 2009). Como é possível verificar, existe ainda um grande espaço de manobra para a comercialização de produtos com moléculas novas, como é o caso do JWH-122 e do AM2201 que continuam a beneficiar de um estatuto legal. Deste modo, é fulcral que estes países atualizem as suas leis, de modo a combater o fenómeno dos canabinóides sintéticos, que continuam bastante acessíveis para a maioria dos utilizadores recorrentes (Sedefov *et al.*, 2009).

(7) Controlo legal em Portugal

O estatuto legal de produtos que contém canabinóides sintéticos em Portugal é um pouco diferente do restante panorama europeu, uma vez que, atualmente, grande parte das moléculas detetadas nestes produtos se encontram proibidas pela Portaria 154/2013 de 17 de abril. Com o crescente número de hospitalizações por suspeita de consumo de substâncias psicoativas, tornou-se fulcral para o governo português controlar legalmente este fenómeno que representa uma ameaça para a saúde pública, principalmente na população jovem (Guerreiro *et al.*, 2013). Assim, com a entrada em vigor do Decreto de Lei n.º54/2013, de 17 de abril, quaisquer atos de produção, importação, exportação, publicitação, distribuição, venda, detenção ou disponibilização das novas substâncias psicoativas passam a ser proibidos (Ministério da Saúde, 2013a). Segundo o artigo 2^a deste diploma legal, as novas substâncias psicoativas são definidas como: Substâncias não especificamente enquadradas e controladas ao abrigo de legislação própria que, em estado puro ou numa preparação, podem constituir uma ameaça para a saúde pública comparável à das substâncias previstas naquela legislação, com perigo para a vida ou para a saúde e integridade física, devido aos efeitos no sistema nervoso central, podendo induzir alterações significativas a nível da função motora, bem como das funções mentais, designadamente do raciocínio, juízo crítico e comportamento, muitas vezes com estados de delírio, alucinações ou extrema euforia, podendo causar dependência e, em certos casos, produzir danos duradouros ou mesmo permanentes sobre a saúde dos consumidores (Ministério da Saúde, 2013a, p. 2251).

Estão também abrangidos por este Decreto-Lei os derivados destas substâncias, isómeros e sais, sendo a lista de substâncias proibidas posteriormente aprovada pela Portaria n.º 154/2013 de 17 de abril (Ministério da Saúde, 2013b). Desta forma, os locais

onde estas substâncias são produzidas, distribuídas, vendidas, disponibilizadas, conservadas ou destinadas a exportação devem ser encerrados e as inspeções destes processos asseguradas pela Autoridade de Segurança Alimentar e Económica (ASAE). Caso estes locais, como as conhecidas *smart shops*, continuem a desenvolver estas atividades comercializando estas novas substâncias psicoativas ao mesmo tempo que o fazem para substâncias lícitas as autoridades competentes podem encerrar temporariamente o estabelecimento por um período que pode chegar a três meses (art.º 6º do Decreto-Lei 154/2013). Na eventualidade dessa situação acontecer as substâncias ilícitas são apreendidas pelas autoridades, sendo aplicadas coimas que vão desde € 750,00 aos €3.740,00, no caso de pessoas singulares, e entre os € 5.000,00 e os € 44 890, no caso de pessoas coletivas (artº 10º, idem). As substâncias e produtos recolhidos são analisados por entidades autorizadas, como o Laboratório da Polícia Científica da Polícia Judiciária, o Instituto Nacional de Medicinal Legal e Ciências Forenses I.P., e o INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. únicas entidades competentes, de acordo com o art.º 5º do referido Decreto-Lei, para a realização de processos de análise. Tal fator pode condicionar a rapidez da execução das análises, uma vez que são poucos os laboratórios que têm recursos para as realizar. O diploma em apreço concedeu a todos aqueles que possuísem estas substâncias e que as entregassem às autoridades competentes num prazo máximo de 25 dias, após a sua entrada em vigor, a isenção de qualquer responsabilidade contraordenacional (Ministério da Saúde, 2013b).

As novas substâncias psicoativas proibidas no Decreto-Lei acima referido são então descritas na Portaria nº154/2013 de 17 de abril. Esta Portaria, incluída em Anexo A, enumera diversas moléculas, incluindo canabinóides sintéticos prevalentes em inúmeros produtos, como o JWH-018, o JWH-073, o CP-47,497 e os seus homólogos em C6, C8 e o C9, HU-210, mas também inclui canabinóides sintéticos relativamente recentes, como é o caso do AM-1220, do MAM-1220 e do JWH-122, algo que representa um avanço em relação às legislações de grande parte dos países europeus, onde estas moléculas ainda gozam de um estatuto legal. No entanto, dado o dinamismo deste tipo de mercado, a referida lista deve ser atualizada com frequência, uma vez que o principal desafio do combate ao mercado dos canabinóides sintéticos é o aparecimento constante de novas moléculas nestes produtos, tornando-as legais. Para tal, existem ainda os relatórios anuais do Serviço de Intervenção em Comportamentos Aditivos e Dependências (SICAD, 2012), relativamente a substâncias psicoativas, comportamentos

aditivos e dependência, que permitem auxiliar o governo a identificar quais os novos produtos no mercado português. Existem ainda diversas espécies não incluídas na portaria que podem entrar no mercado legalmente, principalmente através da internet, que assim passa a constituir a fonte primária de obtenção destas substâncias. A maioria dos produtos não apresenta quaisquer informações a nível de composição quando adquiridos nestas lojas *online*, pelo que seria necessária a elaboração de análises pelas autoridades competentes, de forma a detetar quais os seus constituintes. Este processo é algo que, como se sabe, nem sempre é possível, quer pelos recursos escassos dos laboratórios, quer pela falta de técnicas validadas para se proceder à identificação destes produtos.

3. Conclusão

O surgimento de produtos de misturas herbais com propriedades psicoativas, funcionando como substituintes da canábis, é um fenómeno global muito recente. Os referidos produtos foram desde logo reconhecidos como drogas de abuso, apesar do seu estatuto legal. Assumindo-se apenas como meros incensos, ou fertilizantes rotulados como impróprios para consumo humano, e sem descrição da sua composição, estas misturas herbais, com as suas embalagens apelativas e aspeto natural e perfeitamente inócuo, logo suscitaram um grande interesse por parte de consumidores de substâncias ilícitas que procuravam uma alternativa legal, bem como de curiosos que tencionavam experimentar o leque de sensações atribuídos a estes novos produtos.

As chamadas “legal highs” iludiam desta maneira os mais ingénuos, relativamente à sua natureza perfeitamente sintética. As misturas herbais, apesar de poderem conter plantas com atividade psicoativa, eram, na maioria das vezes, pulverizadas com substâncias produzidas sinteticamente, não detetadas através dos métodos tradicionais de deteção do consumo de *canábis*.

Os componentes incluídos nestes produtos são assim, na maioria das vezes, canabinóides sintéticos desenvolvidos inicialmente em ensaios clínicos que estudavam as interações ligando-recetor nos recetores canabinóides de forma a melhor compreender o sistema canabinóide e utilizar as propriedades analgésicas e anti-inflamatórias do tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), a principal substância psicoativa da canábis.

Estas moléculas podem apresentar estruturas químicas bem diferentes do Δ^9 -THC e ao contrário deste exercer uma atividade de agonista total nos recetores canabinóides. Como tal, não é surpreendente o facto de os efeitos causados por estes canabinóides sintéticos serem mais intensos que o Δ^9 -THC e de originarem mais facilmente um leque de reações adversas associadas ao seu consumo. Estes efeitos adversos podem afetar diversos sistemas do organismo humano nomeadamente alterações nos sistemas neurológico, cardiovascular, gastrointestinal, bem como alterações de humor, de carácter cognitivo, neuromusculares, psicoses e ansiedade, assim como, a possível geração de dependência com síndrome de abstinência. A panóplia de efeitos causados por estes produtos originou muitas vezes a hospitalização dos seus utilizadores, tornando o fenómeno emergente dos produtos psicoativos vendidos em *smart shops*, numa questão de perigo da saúde pública.

A notoriedade negativa ganha por estes produtos graças ao número de hospitalizações suspeitas de terem sido causadas pelo seu consumo alertou os governos nacionais, como no caso de Portugal, para a necessidade de elaborar medidas de controlo legal destas substâncias. Na maioria dos casos, o controlo legal é realizado através da adoção de uma definição genérica para estes produtos, como no caso nacional, em que são denominados por “novas substâncias psicoativas”, existindo também uma lista onde são enumeradas as moléculas que neles não podem constar, nomeadamente catinonas, piperazinas, feniletilaminas e principalmente canabinóides sintéticos. Apesar da produção de leis um pouco por todo o mundo que proíbem a produção, distribuição, comercialização, posse, importação e exportação destas moléculas, o fenómeno dos canabinóides sintéticos, retratado neste trabalho, está longe de ser eliminado. É certo que a adoção de uma definição genérica que engloba as substâncias em si, e também os seus isómeros e sais, assim como a proibição dos canabinóides sintéticos mais prevalentes, diminui em parte o consumo graças à menor acessibilidade destes produtos, que eram em grande parte comprados em *smart shops*. No entanto, é necessário recordar que ainda existe uma grande variedade de canabinóides sintéticos que não são abrangidos pelas leis na maior parte dos países, que estão disponíveis na internet e que vão emergindo em consequência da proibição de moléculas menos recentes. Estas substâncias mais recentes podem muitas vezes ser mais potentes que os compostos anteriores ou originais, acarretando maiores perigos para o consumidor.

O combate ao mercado dos produtos contendo canabinóides sintéticos apresenta inúmeros desafios, entre os quais se destaca o já referido aparecimento contínuo de novas substâncias, que muitas vezes não possuem informação científica disponível. Mesmo para grande parte dos canabinóides sintéticos conhecidos no mercado, pouco se sabe a nível farmacológico e metabólico, fatores estes que dificultam a identificação destes compostos em fluidos biológicos para elaborar controlos em medidas de abstinência, investigações policiais e mesmo controlos laborais.

O desenvolvimento de métodos analíticos de deteção destas moléculas também não é facilitado pelo facto de não existirem materiais de referência adequados que permitam a sua identificação, que em certos casos consiste num processo demorado que necessita de recorrer a métodos elaborados de purificação, extração e espectrometria. Assim sendo, o desenvolvimento e validação de métodos analíticos práticos e rápidos de deteção de canabinóides sintéticos parece constituir uma estratégia aparentemente

efetiva na redução da procura destes produtos. O desenvolvimento de técnicas de rápida identificação de canabinóides sintéticos em fluidos biológicos, como sangue ou urina, eliminará uma das principais razões da procura destes canabinóides sintéticos.

Os motivos que levam ao consumo de produtos que contêm canabinóides sintéticos, como *spices* ou incensos naturais, podem ser muito variados. A maioria dos casos consiste em evitar processos de deteção que existem para *canábис* em meios que obrigam a situações de abstinência, como prisões, hospitais psiquiátricos ou instalações militares. Outros fatores que levam à aquisição destes produtos são a procura de alternativas legais a drogas ilícitas, ou apenas por curiosidade. Como sugerido em diversos estudos, a maioria dos consumidores de canabinóides sintéticos já utilizaram ou utilizam *canábис*, o que aparenta a procura de alternativas legais ou apenas a procura de uma droga de transição em períodos de abstinência obrigatória, como nas situações referidas acima.

Assim, o desenvolvimento de técnicas rápidas de deteção de canabinóides sintéticos, a cooperação entre diversos países e agências como o *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction* (EMCDDA) de modo a melhorar a informação relativa a estrutura, farmacologia e toxicologia destas moléculas, constituem algumas medidas fundamentais para atingir o sucesso no combate a este fenómeno. Também a informação sobre a prevalência de abuso de produtos contendo canabinóides sintéticos e quais as populações que mais os consomem, será bastante útil, de modo a implementar medidas eficazes e precisas no combate ao consumo destas substâncias. Deste modo, devem ser realizadas ações de prevenção, informando as populações dos possíveis riscos toxicológicos inerentes ao consumo destas moléculas, consciencializando mas sem despoletar o interesse na procura de canabinóides sintéticos não autorizados pela lei.

Como é possível observar, o fenómeno dos produtos contendo canabinóides sintéticos é algo que apresenta graves riscos para a saúde pública e que, durante muito tempo, beneficiou de estatuto legal o que, de certa forma, contribuiu para o rápido desenvolvimento de um mercado que, apesar de ter diminuído com a aplicação de medidas legais, está longe de desaparecer. Como tal, toda a informação relativa a estas moléculas deve ser atualizada e com ela os controlos legais, apelando-se assim à cooperação internacional e ao interesse dos governos em diminuir o consumo destes canabinóides sintéticos e encorajando as investigações relativas a esta temática.

Bibliografia

- Abadji, V., Lin, S., Taha, G., Griffin, G., Stevenson, L. A., Pertewee R. G., e Makryannis, A. (1994). "(R)-methanandamide: a chiral novel anandamide possessing higher potency and metabolic stability". *Journal of Medicinal Chemistry*, 1994, 37 (12), 1889–1893. [Consultado em: 20.04.2013].
Disponível em: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jm00038a020>.
- Aceto, M. D., Scates, S. M., e Martin, B. B. (2001). "Spontaneous and precipitated withdrawal with a synthetic cannabinoid, WIN 55212-2". *European Journal of Pharmacology*, 416 (1-2), 75–81. [Consultado em: 20.04.2013].
Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11282115>.
- Acheson, S., Moore, N., Kuhn, C., Wilson, W. e Swartzwelder, S. (2011). "The synthetic cannabinoid WIN 55212-2 differentially modulates thigmotaxis but not spatial learning in adolescent and adult animals". *Neuroscience Letters*, 487 (3), 411–414. [Consultado em: 20.04.2013]. doi:10.1016/j.neulet.2010.10.067.
- Advisory Council on the Misuse of Drugs - ACMD, (2012). "Further consideration of the synthetic cannabinoids". *ACMD* (1–16). [Consultado em: 21.04.2013].
Disponível em: <https://www.gov.uk/government/publications/acmd-further-consideration-of-the-synthetic-cannabinoids>.
- American Psychiatric Association (APA), 2000. "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders", Fourth Edition (DSMIV-TR). [Consultado em 25.07.2013].
Disponível em: <http://allpsych.com/disorders/dsm.html>.
- Arndt, T., Claussen, U., Güssregen, B., Schröfel, S., Stürzer, B., Werle, A., e Wolf, G. (2011). "Kratom alkaloids and O-desmethyltramadol in urine of a "Krypton" herbal mixture consumer". *Forensic Science International*, 208(1-3), 47–52. [Consultado em 25.07.2013]. doi:10.1016/j.forsciint.2010.10.025.
- Ashton, C. H., e Moore, P. B. (2011). "Endocannabinoid system dysfunction in mood and related disorders". *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 124(4), 250–261. [Consultado em 25.07.2013]. doi:10.1111/j.1600-0447.2011.01687.
- Atwood, B. K., Huffman, J., Straiker, A., e Mackie, K. (2010). "JWH018, a common constituent of 'Spice' herbal blends, is a potent and efficacious cannabinoid CB receptor agonist". *British Journal of Pharmacology*, 160(3), 585–593. [Consultado em 17.06.2013]. doi:10.1111/j.1476-5381.2009.00582.

- Auwärter, V., Dresen, S., Weinmann, W., Müller, M., Pütz, M., e Ferreirós, N. (2009). "Spice and other herbal blends: harmless incense or cannabinoid designer drugs? *Journal of Mass Spectrometry*". *JMS*, 44(5), 832–837. [Consultado em 17.06.2013]. doi:10.1002/jms.1558.
- Babu, K. M., McCurdy, C. R., e Boyer, E. W. (2008). "Opioid receptors and legal highs: *Salvia divinorum* and Kratom". *Clinical Toxicology (Philadelphia, Pa.)*, 46(2), 146–152. [Consultado em 17.06.2013]. doi:10.1080/15563650701241795.
- Bayewitch, M., Avidor-Reiss, T., Levy, R., Barg, J., Mechoulam, R., e Vogel, Z., (1995). "The peripheral cannabinoid receptor: adenylate cyclase inhibition and G protein coupling". *FEBS Letters*, 375, 143–147. [Consultado em 26.05.2013]. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/001457939501207U>.
- Bell, M. R., D'Ambra, T. E., Kumar, V., Eissenstat, M. A., Herrmann Jr, J. L., Wetsel, J. R., ... Daum, S. J. 1991). "Antinociceptive (aminoalkyl) indoles". *Journal of Medicinal Chemistry* (1), 1099–1110. [Consultado em 27.05.2013]. Disponível em: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jm00107a034>.
- Benford, D. M., e Caplan, J. P. (2011). "Psychiatric sequelae of Spice, K2, and synthetic cannabinoid receptor agonists". *Psychosomatics*, 52(3), p. 295. [Consultado em 17.06.2013]. doi:10.1016/j.psych.2011.01.004.
- Bisogno, T., Hanus, L., De Petrocellis, L., Tchilibon, S., Ponde, D. E., Brandi, I., ... Di Marzo, V. (2001). "Molecular targets for cannabidiol and its synthetic analogues: effect on vanilloid VR1 receptors and on the cellular uptake and enzymatic hydrolysis of anandamide". *British Journal of Pharmacology*, 134(4), 845–852. [Consultado em 09.05.2013]. doi:10.1038/sj.bjp.0704327.
- Bouaboula, M., Rinaldi, M., Carayon, P., Carillon, C., Delpech, B., Shire, ... Casellas, P. (1993). "Cannabinoid-receptor expression in human leukocytes". *European journal of biochemistry / FEBS*, 214(1), 173–180. [Consultado em 04.07.2013]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8508790>.
- Bouaboula, M., Poinot-Chazel, C., Bourrié, B., Canat, X., Calandra, B., Rinaldi-Carmona, ... Casellas, P. (1995). "Activation of mitogen-activated protein kinases by stimulation of the central cannabinoid receptor CB1". *The Biochemical Journal*, 312 (Pt 2, 637–641. [Consultado em 12.06.2013]. Disponível em:

<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1136308&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.

- Brents, L. K., Reichard, E. E., Zimmerman, S. M., Moran, J. H., Fantegrossi, W. E., e Prather, P. L. (2011). "Phase I hydroxylated metabolites of the K2 synthetic cannabinoid JWH-018 retain in vitro and in vivo cannabinoid 1 receptor affinity and activity". *PloS One*, 6(7), 1-9. [Consultado em 20.05.2013]. doi:10.1371/journal.pone.0021917.
- Brents, L. K., Gallus-Zawada, A., Radomska-Pandya A., Vasiljevik, T., Prisinzano, T.E., Fantegrossi, W.E, ... Prather, P.L. (2012). "Monohydroxylated metabolites of the K2 synthetic cannabinoid JWH-073 retain intermediate to high cannabinoid 1 receptor (CB1R) affinity and exhibit neutral antagonist to partial agonist activity". *Biochemical Pharmacology*, 83(7), 952–961. [Consultado em 02.05.2013]. doi:10.1016/j.bcp.2012.01.004.
- Brents, L. K., Zimmerman, S. M., Saffell, A. R., Prather, P. L., e Fantegrossi, W. E. (2013). "Differential Drug-Drug Interactions of the Synthetic Cannabinoids JWH-018 and JWH-073: Implications for Drug Abuse Liability and Pain Therapy". *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 346(3), 350–361. [Consultado em 19.09.2013]. doi:10.1124/jpet.113.206003.
- Bye, C., Munro-Faure, A. D., Peck, A. W., e Young, P. A. (1973). "A comparison of the effects of 1-benzylpiperazine and dexamphetamine on human performance tests". *European Journal of Clinical Pharmacology*, 6, 163-169 [Consultado em 11.07.2013]. Disponível em: <http://link.springer.com/article/10.1007/BF00558280>.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2013). "Acute kidney injury associated with synthetic cannabinoid use--multiple states, 2012". *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*. Vol. 62, 93–98. [Consultado em 28.09.2013]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23407124>.
- Chimalakonda, K. C., Bratton, S. M., Le, V., Yiew, K. H., Dineva, A., Moran, C. L., ... Radomska-Pandya, A. (2011). "Conjugation of Synthetic Cannabinoids JWH-018 and JWH-073, metabolites by Human UDP-Glucuronosyltransferases". *The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 39(10), 1967–1976. [Consultado em 21.07.2013]. doi:10.1124/dmd.111.040709.

- Chin, C. N., Murphy, J. W., Huffman, J. W. e Kendall, D. A. (1999). "The third transmembrane helix of the cannabinoid receptor plays a role in the selectivity of aminoalkylindoles for CB2, peripheral cannabinoid receptor". *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 291(2), 837–844. [Consultado em 29.08.2013]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10525107>.
- Choi, H., Heo, S., Choe, S., Yang, W., Park, Y., Kim, E., ... Lee, J. (2013). "Simultaneous analysis of synthetic cannabinoids in the materials seized during drug trafficking using GC-MS". *Analytical and bioanalytical chemistry*, 405(12), 3937–3944. doi:10.1007/s00216-012-6560-z
- Clinical Committee of the Government Delegation for the National Plan on Drugs, (2010). "Emerging drugs". *Clinical Committee Reports*, 113-120. Espanha. [Consultado em 15.09.2013]. Disponível em: http://www.pnsd.msc.es/Categoria2/publica/pdf/DROGAS_EMERGENTES_ingles_WEB.pdf.
- Cohen, J., Morrison, S., Greenberg, J. e Saidinejad, M. (2012). "Clinical presentation of intoxication due to synthetic cannabinoids". *Pediatrics*, 129(4), 1064–1067. [Consultado em 22.06.2013]. doi:10.1542/peds.2011-1797.
- Coulter, C., Garnier, M., e Moore, C. (2011). "Synthetic cannabinoids in oral fluid". *Journal of Analytical Toxicology*, 35(7), 424–430. [Consultado em 24.08.2013]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21871150>.
- Dalton, V. S., e Zavitsanou, K. (2010). "Cannabinoid effects on CB1 receptor density in the adolescent brain: an autoradiographic study using the synthetic cannabinoid HU210". *Synapse (New York, N.Y.)*, 64(11), 845–854. [Consultado em 16.09.2013]. doi:10.1002/syn.20801.
- Dargan, P., Button, J., Hawkins, L., Archer, J. R., Ovaska, H., Lidder, S.... Wood, D. M. (2008). "Detection of the pharmaceutical agent glaucine as a recreational drug". *European Journal of Clinical Pharmacology*, 64(5), 553–554. [Consultado em 28.09.2013]. doi:10.1007/s00228-007-0451-9.
- Dargan, P. I., Albert, S., e Wood, D. M. (2010). "Mephedrone use and associated adverse effects in school and college/university students before the UK legislation change". *QJM: monthly journal of the Association of Physicians*, 103(11), 875–879. [Consultado em 28.09.2013]. doi:10.1093/qjmed/hcq134.

- Dargan, P. I., Hudson, S., Ramsey, J., e Wood, D. M. (2011). "The impact of changes in UK classification of the synthetic cannabinoid receptor agonists in Spice". *The International Journal on Drug Policy*, 22(4), 274–277. [Consultado em 28.09.2013]. doi:10.1016/j.drugpo.2011.02.006.
- Derkinderen, P., Valjent, E., Toutant, M., Corvol, J. C., Enslen, H., Ledent, C. ... Girault, J. A. (2003). "Regulation of extracellular signal-regulated kinase by cannabinoids in hippocampus". *The Journal of neuroscience : the Official Journal of the Society for Neuroscience*, 23(6), 2371–2382. [Consultado em 30.09.2013]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12657697>.
- Deyama, S., Takishita, A., Tanimoto, S., Ide, S., Nakagawa, T., Satoh, M. e Minami, M. (2010). "Roles of β - and α 2-Adrenoceptors Within the Central Nucleus of the Amygdala in the Visceral Pain-Induced Aversion in Rats". *Journal of Pharmacological Sciences*, 114(1), 123–126. [Consultado em 20.09.2013]. doi:10.1254/jphs.10139SC.
- Direção-Geral de Saúde (DGS), 2013. Notificação de casos desencadeados pelo consumo de novas substâncias psicoativas: dados de 01JAN13 a 08MAR13. Informação fornecida pelo SICAD, conforme e-mail m anexo C.
- Dresen, S., Ferreirós, N., Pütz, M., Westphal, F., Zimmermann, R., e Auwärter, V. (2010). "Monitoring of herbal mixtures potentially containing synthetic cannabinoids as psychoactive compounds". *Journal of Mass Spectrometry : JMS*, 45(10), 1186–1194. [Consultado em 27.07.2013]. doi:10.1002/jms.1811.
- Dresen, S., Kneisel, S., Weinmann, W., Zimmermann, R., e Auwärter, V. (2011). "Development and validation of a liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the quantitation of synthetic cannabinoids of the aminoalkylindole type and methanandamide in serum and its application to forensic samples". *Journal of Mass Spectrometry : JMS*, 46(2), 163–71. [Consultado em 27.07.2013]. doi:10.1002/jms.1877.
- Dunham, S. J., Hooker, P. D., e Hyde, R. M. (2012). "Identification, extraction and quantification of the synthetic cannabinoid JWH-018 from commercially available herbal marijuana alternatives". *Forensic Science International*, 223(1-3), 241–244. [Consultado em 28.07.2013]. doi:10.1016/j.forsciint.2012.09.010.

- Ehrenreich, H., Rinn, T., Kunert, H. J., Moeller, M. R., Poser, W., Schilling, L., ... Hoehe, M. R. (1999). "Specific attentional dysfunction in adults following early start of cannabis use". *Psychopharmacology*, 142(3), 295–301. [Consultado em 17.07.2013]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10208322>.
- Elliott, S., e Smith, C. (2008). "Investigation of the First Deaths in the United Kingdom Involving the Detection and Quantitation of the piperazines BZP and 3-TFMPP". *Journal of Analytical Toxicology*, 32(March), 172–177. [Consultado em 28.09.2013]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18334102>.
- Ernst, L., Schiebel, H.-M., Theuring, C., Lindigkeit, R., e Beuerle, T. (2011). "Identification and characterization of JWH-122 used as new ingredient in "Spice-like" herbal incenses". *Forensic Science International*, 208(1-3), 31–35. [Consultado em 20.08.2013]. doi:10.1016/j.forsciint.2011.03.020
- Ernst, L., Krüger, K., Lindigkeit, R., Schiebel, H. M., e Beuerle, T. (2012). "Synthetic cannabinoids in 'spice-like' herbal blends: first appearance of JWH-307 and recurrence of JWH-018 on the German market". *Forensic Science International*, 222(1-3), 216–222. [Consultado em 13.09.2013]. doi:10.1016/j.forsciint.2012.05.027.
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA), (2009). "Perspectives on Drugs. Synthetic cannabinoids in Europe". *The European monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction Publication, Luxembourg*. [Consultado em 16.07.2013]. Disponível em: <http://www.emcdda.europa.eu/topics/pods/synthetic-cannabinoids>.
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA), (2011). "Synthetic cannabinoids and 'Spice'". [Consultado em 10.04.2013]. Disponível em: <http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/synthetic-cannabinoids>.
- Every-Palmer, S. (2011). "Synthetic cannabinoid JWH-018 and psychosis: an explorative study". *Drug and Alcohol Dependence*, 117(2-3), 152–157. [Consultado em 26.08.2013]. doi:10.1016/j.drugalcdep.2011.01.012.
- Fattore, L., e Fratta, W. (2011). "Beyond THC: The New Generation of Cannabinoid Designer Drugs". *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 5(September), 60. [Consultado em 02.10.2013]. doi:10.3389/fnbeh.2011.00060.

- Gee, P., Richardson, S., Woltersdorf, W., e Moore, G. (2005). "Toxic effects of BZP-based herbal party pills in humans: a prospective study in Christchurch, New Zealand". *The New Zealand Medical Journal*, 118(1227), p. U1784. [Consultado em 21.06.2013]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16372033>.
- German, C. L., Fleckenstein, A. E., e Hanson, G. R. (2013). "Bath salts and synthetic cathinones: An emerging designer drug phenomenon". *Life Sciences*. [Consultado em 25.07.2013]. doi:10.1016/j.lfs.2013.07.023.
- Ginsburg, B. C., McMahon, L. R., Sanchez, J. J., e Javors, M. A. (2012). "Purity of synthetic cannabinoids sold online for recreational use". *Journal of Analytical Toxicology*, 36(1), 66–68. [Consultado em 25.05.2013]. doi:10.1093/jat/bkr018.
- Gonsiorek, W., Lunn, C., Fan, X., Narula, S., Lundell, D. e Hipkin, R. W. (2000). "Endocannabinoid 2-arachidonyl glycerol is a full agonist through human type 2 cannabinoid receptor: antagonism by anandamide". *Molecular Pharmacology*, 57(5), 1045–1050. [Consultado em 28.08.2013].
Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10779390>.
- González, S., Cebeira, M., e Fernández-Ruiz, J. (2005). "Cannabinoid tolerance and dependence: a review of studies in laboratory animals". *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 81(2), 300–318. [Consultado em 10.09.2013]. doi:10.1016/j.pbb.2005.01.028.
- Great Britain Home Office, U. K. (2012). "Drug Misuse Declared : Findings from the 2011 / 12 Crime Survey for England and Wales". *The Annual Home Office Statistical Bulletin Drug Misuse*, 12-44. [Consultado em 26.07.2013].
Disponível em:
https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/147938/drugs-misuse-dec-1112-pdf.pdf.
- Guerreiro, C., Costa, J. L., e Dias, L. (2013). "Estudo sobre Consumos, Representações e Perceções das Novas Substâncias Psicoativas entre Estudantes Universitários, 2013 / Dados Preliminares". *SICAD*. Portugal. [Consultado em 14.08.2013].
Disponível em:
<http://www.idt.pt/PT/Investigacao/Documents/2013/NSP%20final%2003-06%20-Site.pdf>.

- Gurdal, F., Asirdizer, M., Aker, R. G., Korkut, S., Gocer, Y., Kucukibrahimoglu, E. E., e Ince, C. H. (2013). "Review of detection frequency and type of synthetic cannabinoids in herbal compounds analyzed by Istanbul Narcotic Department of the Council of Forensic Medicine, Turkey". *Journal of Forensic and Legal Medicine*, 20(6), 667–672. [Consultado em 28.09.2013]. doi:10.1016/j.jflm.2013.03.041.
- Halberstadt, A. L., e Geyer, M. A. (2011). "Multiple receptors contribute to the behavioral effects of indoleamine hallucinogens". *Neuropharmacology*, 61(3), 364–381. [Consultado em 24.05.2013]. doi:10.1016/j.neuropharm.2011.01.017.
- Heath, T. S., Burroughs, Z., Thompson, A. J., e Tecklenburg, F. W. (2012). "Acute intoxication caused by a synthetic cannabinoid in two adolescents". *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*, 17(2), 177–181. [Consultado em 03.06.2013].
Disponível em: <http://www.jppt.org/doi/abs/10.5863/1551-6776-17.2.177>.
- Hermanns-Clausen, M., Kneisel, S., Szabo, B., e Auwärter, V. (2013). "Acute toxicity due to the confirmed consumption of synthetic cannabinoids: clinical and laboratory findings". *Addiction (Abingdon, England)*, 108(3), 534–44. [Consultado em 29.05.2013]. doi:10.1111/j.1360-0443.2012.04078.
- Hillebrand, J., Olszewski, D., e Sedefov, R. (2010). "Legal highs on the Internet". *Substance Use & Misuse*, 45(3), 330–340. [Consultado em 12.08.2013]. doi:10.3109/10826080903443628.
- Hoffman, A. F., e Lupica, C. R. (2000). "Mechanisms of cannabinoid inhibition of GABA(A) synaptic transmission in the hippocampus". *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 20(7), 2470–2479. [Consultado em 23.07.2013].
Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10729327>.
- Howlett, A. C., Barth, F., Bonner, T. I., Cabral, G., Casellas, P., Devane, W. A., ... Pertwee, R. G. (2002). "International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors". *Pharmacological Reviews*, 54(2), 161–202. [Consultado em 08.09.2013].
Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12037135>.
- Howlett, A. C., Breivogel, C. S., Childers, S. R., Deadwyler, S. A., Hampson, R. E. e Porrino, L. J. (2004). "Cannabinoid physiology and pharmacology: 30 years of

- progress". *Neuropharmacology*, 47 Suppl 1, 345–358. [Consultado em 04.07.2013]. doi:10.1016/j.neuropharm.2004.07.030.
- Howlett, A. C., Johnson, M. R., Melvin, L. S., e Milne, G. M. (1988). "Nonclassical cannabinoid analgetics inhibit adenylate cyclase: development of a cannabinoid receptor model". *Molecular Pharmacology*. [Consultado em 03.07.2013]. Disponível em: <http://molpharm.aspetjournals.org/content/33/3/297.short>.
- Hudson, S., Ramsey, J., King, L., Timbers, S., Maynard, S., Dargan, P. e Wood, D. M. (2010). "Use of high-resolution accurate mass spectrometry to detect reported and previously unreported cannabinomimetics in “herbal high” products". *Journal of Analytical Toxicology*, 34(5), 252–260. [Consultado em 19.09.2013]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20529459>.
- Huestis, M. A., Gorelick, D. A., Heishman, S. J., Preston, K. L., Nelson, R. A. Moolchan, E. T., e Frank, R. A. (2001). "Blockade of effects of smoked marijuana by the CB1-selective cannabinoid receptor antagonist SR141716". *Archives of General Psychiatry*, 58(4), 322–328. [Consultado em 09.09.2013]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11296091>.
- Huffman, J. W., Dai, D., Martin, B. R., e Compton, D. R. (1994). "Design, Synthesis and Pharmacology of Cannabimimetic Indoles". *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 4(4), 563–566. [Consultado em 29.05.2013]. doi:10.1016/S0960-894X(01)80155-4.
- Huffman, J. W., Zengin, G., Wu, M.-J., Lu, J., Hynd, G., Bushell, K., ... Martin, B. R. (2005). "Structure-activity relationships for 1-alkyl-3-(1-naphthoyl)indoles at the cannabinoid CB(1) and CB(2) receptors: steric and electronic effects of naphthoyl substituents. New highly selective CB(2) receptor agonists". *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 13(1), 89–112. [Consultado em 18.05.2013]. doi:10.1016/j.bmc.2004.09.050.
- Izzo, A. A.; Mascolo, N., & Capasso, F. (2001). "The gastrointestinal pharmacology of cannabinoids". *Current Opinion in Pharmacology*, 1(6), 597–603. [Consultado em 19.10.2013]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11757815>
- Järbe, T. U., Deng, H., Vadivel, S. K., e Makriyannis, A. (2011). "Cannabinergic aminoalkylindoles, including AM678= JWH018 found in “Spice”, examined using

- drug (Δ^9 -THC) discrimination for rats". *Behavioural Pharmacology*, 22(Cdd), 498–507. [Consultado em 21.05.2013]. doi:10.1097/FBP.0b013e328349fbd5.
- Javitt, D. C. (2010). "Glutamatergic theories of schizophrenia. *The Israel Journal of Psychiatry and Related Sciences*, 47(1), 4–16. [Consultado em 14.07.2013]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20686195>.
- Jerry, J., Collins, G. e Streem, D. (2012). "Synthetic legal intoxicating drugs: the emerging 'incense' and 'bath salt' phenomenon". *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 79(4), 258–64. [Consultado em 08.09.2013]. doi:10.3949/ccjm.79a.11147.
- Johnston, L. D., O'Malley, P. M., Bachman, J. G. e Schulenberg, J. E. (2012). "National survey results on drug use: Key Findings on Adolescent Drug Use". *Monitoring the Future, 2012 Overview*, p. 14. [Consultado em 23.09.2013]. Disponível em: <http://www.monitoringthefuture.org/pubs/monographs/mtf-overview2012.pdf>.
- Joy, J. E., Watson Jr, S. J. e Benson Jr, J. (1999). "Marijuana and medicine: Assessing the Base". *Division of neuroscience and behavioral health, Institute of Medicine, National Academy Press*, 1-170. [Consultado em 05.05.2013]. Disponível em: <http://books.google.com/books?hl=en&lr=&id=8E3NXew8MIUC&oi=fnd&pg=PA1&dq=Marijuana+and+Medicine+Assessing+the+Science+Base&ots=VPJiSLQMo p&sig=D7cI3Y6c4JQNmC0Ky9awl677AjY>.
- Kalant, H. (2004). "Adverse effects of cannabis on health: an update of the literature since 1996". *Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 28(5), 849–863. [Consultado em 28.07.2013]. doi:10.1016/j.pnpbp.2004.05.027.
- Kamal, M. S., Ghazali, A. R., Yahya, N. A., Ashikin, Wasiman, M. I., e Ismail, Z. (2012). "Acute Toxicity Study of Standardized Mitragyna speciosa Korth Aqueous Extract in Sprague Dawley Rats". *Journal of Plant Studies*, 1(2), 120–129. [Consultado em: 22.04.2013]. doi:10.5539/jps.v1n2p120.
- Kelly, B. C. (2011). "Legally tripping: a qualitative profile of Salvia divinorum use among young adults". *Journal of Psychoactive Drugs*, 43(1), 46–54. [Consultado em 24.05.2013]. doi:10.1080/02791072.2011.566500.
- Kneisel, S., e Auwärter, V. (2012). "Analysis of 30 synthetic cannabinoids in serum by liquid chromatography-electrospray ionization tandem mass spectrometry after

- liquid-liquid extraction". *Journal of Mass Spectrometry: JMS*, 47(7), 825–835. [Consultado em 28.06.2013]. doi:10.1002/jms.3020.
- Kreitzer, A. C. e Regehr, W. G. (2001). "Retrograde inhibition of presynaptic calcium influx by endogenous cannabinoids at excitatory synapses onto Purkinje cells". *Neuron*, 29(3), 717–727. [Consultado em 17.06.2013]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11301030>.
- Kronstrand, R., Roman, M., Andersson, M. e Eklund, A. (2013). "Toxicological findings of synthetic cannabinoids in recreational users". *Journal of Analytical Toxicology*, 37(8), 534–541. [Consultado em 21.08.2013]. doi:10.1093/jat/bkt068.
- Kumar, V., Alexander, M. D., Bell, M. R., Eissenstat, M. A., Casiano, F. M., Chippari, S. M., ... Ward, S. J. (1995). "Morpholinoalkylindenes as antinociceptive agents: Novel cannabinoid receptor agonists". *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 5(4), 381–386. [Consultado em 27.08.2013]. doi:10.1016/0960-894X(95)00040-Z.
- Kumarnsit, E., Keawpradub, N., e Nuankaew, W. (2007). "Effect of *Mitragyna speciosa* aqueous extract on ethanol withdrawal symptoms in mice". *Fitoterapia*, 78(3), 182–185. [Consultado em 06.09.2013]. doi:10.1016/j.fitote.2006.11.012.
- Langer, N., Lindigkeit, R., Schiebel, H. M., Ernst, L., e Beuerle, T. (2013). "Identification and quantification of synthetic cannabinoids in 'spice-like' herbal mixtures: A snapshot of the German situation in the autumn of 2012". *Drug Testing and Analysis*, (April), 1-13. [Consultado em 28.09.2013]. doi:10.1002/dta.1499.
- Lin, C. Y., Wheelock, A. M., Morin, D., e Baldwin, R. M., Lee, M. G., Taff, A., ... Rohde, A. (2009). "Toxicity and metabolism of methylnaphthalenes: Comparison with naphthalene and 1-nitronaphthalene". *Toxicology*, 260, 16–27. [Consultado em 01.09.2013]. doi:10.1016/j.tox.2009.03.002.
- Lindigkeit, R., Boehme, A., Eiserloh, I., Luebbecke, M., Wiggermann, M., Ernst, L. e Beuerle, T. (2009). "Spice: a never ending story?". *Forensic Science International*, 191(1-3), 58–63. [Consultado em 04.07.2013]. doi:10.1016/j.forsciint.2009.06.008.
- Loev, B., Bender, P. E., Dowalo, F., Macko, E., e Fowler, P. J. (1973). "Cannabinoids. Structure-activity studies related to 1,2-dimethylheptyl derivatives". *Journal of*

- Medicinal Chemistry*, 16(11), 1200–1206. [Consultado em 08.08.2013]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4795866>.
- Lohse, M. J. (1993). "Molecular mechanisms of membrane receptor desensitization". *Biochimica et Biophysica Acta*, 1179(2), 171–188. [Consultado em 28.09.2013]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7692969>.
- Love, F. (2012). "U.S. House approves Bill to outlaw synthetic drugs". *Iowa Congressman Tom Latham*. [Consultado em 12.06.2013]. Disponível em: <http://latham.house.gov/news/documentsingle.aspx?DocumentID=271760>.
- Mackie, K., Lai, Y., Westenbroek, R., e Mitchell, R. (1995). "Cannabinoids activate an inwardly rectifying potassium conductance and inhibit Q-type calcium currents in AtT20 cells transfected with rat brain cannabinoid receptor". *The Journal of Neuroscience : the Official Journal of the Society for Neuroscience*, 15(10), 6552–6561. [Consultado em 14.09.2013]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7472417>.
- Martin, B. R., Compton, D. R., Thomas, B. F., Prescott, W. R., Little, P. J., Razdan, R. K., ... Ward, S. J. (1991). "Behavioral, biochemical, and molecular modeling evaluations of cannabinoid analogs". *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 40(3), 471–478. [Consultado em 29.07.2013]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1666911>.
- Martin, B. R., Mechoulam, R., e Razdan, R. K. (1999). "Discovery and characterization of endogenous cannabinoids". *Life Sciences*, 65, 1-23. [Consultado em 13.08.2013]. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0024320599002817>.
- Melvin, L. S., Johnson, M. R., Harbert, C. A., Milne, G. M. e Weissman, A. (1984). "A cannabinoid derived prototypical analgesic". *Journal of Medicinal Chemistry*, 67–71. [Consultado em 14.06.2013]. Disponível em: <http://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/jm00367a013>.
- Ministério da Saúde (2013a). "Regime jurídico da prevenção e proteção contra a publicidade e comércio das novas substâncias psicoativas". Decreto-Lei nº 54/2013 de 17 de abril. *Diário da República 75(1ª Série) de 17 de abril de 2013*, p. 2250.

- Ministério da Saúde (2013b). "Lista de novas substâncias psicoativas". Portaria nº 154/2013 de 17 de abril. *Diário da República 75(1ª Série) de 17 de abril de 2013*, p. 2254.
- Moran, C. L., Le, V-H., Chimalakonda, K. C., Smedley, A. L., Lackey, F. D., Owen, S. N., ... Moran, J. H. (2011). "Quantitative measurement of JWH-018 and JWH-073 metabolites excreted in human urine". *Analytical Chemistry* 83(11), 4228–4236. [Consultado em 16.09.2013]. doi:10.1021/ac2005636.
- Munro, S., Thomas, K. L., e Abu-Shaar, M. (1993). "Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids". *Nature*, 1-5. [Consultado em 28.09.2013]. Disponível em: <http://www.nature.com/nature/journal/v365/n6441/abs/365061a0.html>.
- Musah, R. A, Domin, M. A., Walling, M. A., e Shepard, J. R. (2012). "Rapid identification of synthetic cannabinoids in herbal samples via direct analysis in real time mass spectrometry". *Rapid Communications in Mass Spectrometry: RCM*, 26(9), 1109–1114. [Consultado em 15.05.2013]. doi:10.1002/rcm.6205.
- Musshoff, F., Driever, F., Lachenmeier, K., Lachenmeier, D. W., Banger, M., e Madea, B., (2006). "Results of hair analyses for drugs of abuse and comparison with self-reports and urine tests". *Forensic Science International*, 156(2-3), 118–123. [Consultado em 26.06.2013]. doi:10.1016/j.forsciint.2004.07.024.
- National Conference of State Legislatures (NCSL), (2012). "Synthetic Cannabinoid Chemical Classes and Their Trade Names". *NCSL*. [Consultado em 17.06.2013]. Disponível em: <http://www.ncsl.org/issues-research/justice/synthetic-cannabinoid-chemical-classes.aspx>.
- NMS Labs. (2012). "Designer Drug Trends Report : Synthetic Cannabinoids in Blood / Synthetic Cannabinoids in Urine". 1-2 [Consultado em 24.06.2013]. Disponível em: <http://www.nmslabs.com/uploads/PDF/Designer Drug Trends Report.pdf>.
- Papanti, D., Schifano, F., Botteon, G., Bertossi, F., Mannix, J., Vidoni, D., ... Bonavigo, T. (2013). "Spiceophrenia: a systematic overview of "Spice"-related psychopathological issues and a case report". *Hum Psychopharmacol Clin Exp*, 28 (November 2012), 379–389. [Consultado em 02.07.2013]. doi:10.1002/hup.

- Patton, A. L., Seely, K. a, Chimalakonda, K. C., Tran, J. P., Trass, M., Miranda, A., ...
Moran, J. H. (2013). "Targeted Metabolomic Approach for Assessing Human
Synthetic Cannabinoid Exposure and Pharmacology". *Analytical Chemistry*.
[Consultado em 28.08.2013]. doi:10.1021/ac4024704.
- Perry, E., Ashton, H., e Young, A. (2002). "Neurochemistry of consciousness:
Neurotransmitters in mind". *JBPC*, 1-2. [Consultado em 14.08.2013]. Disponível
em:
[http://books.google.com/books?hl=en&lr=&id=3o2fCDDoSUC&oi=fnd&pg=PR7
&dq=NEUROCHEMISTRY+OF+CONSCIOUSNESS:+NEUROTRANSMITTER
S+IN+MIND&ots=a-xC7p2RXG&sig=_unjkuZ7e5tRDBStV-ipwmFzJKE](http://books.google.com/books?hl=en&lr=&id=3o2fCDDoSUC&oi=fnd&pg=PR7&dq=NEUROCHEMISTRY+OF+CONSCIOUSNESS:+NEUROTRANSMITTER+S+IN+MIND&ots=a-xC7p2RXG&sig=_unjkuZ7e5tRDBStV-ipwmFzJKE).
- Pertwee, R. G. (1998). "Pharmacological, physiological and clinical implications of the
discovery of cannabinoid receptors". *Biochemical Society Transaction*, 26, 267 –
278. [Consultado em 27.05.2013].
Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9649760>.
- Pertwee, R. G. (2001). "Cannabinoid receptor ligands". *Tocris Rev*, 44(1298), 1-16.
[Consultado em 31.05.2013]. Disponível em:
http://www.komabiotech.co.kr/pdf/cannabinoid_receptor_ligands_review.pdf.
- Pertwee, R. G. (2010). "Receptors and channels targeted by synthetic cannabinoid
receptor agonists and antagonists". *Current Medicinal Chemistry*, 17(14), 1360–
1381. [Consultado em 16.06.2013].
Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3013229/>.
- Pertwee, R. G., Stevenson, L. A., Elrick, D. B., Mechoulam, R. e Corbett, A. D. (1992).
"Inhibitory effects of certain enantiomeric cannabinoids in the mouse vas deferens
and the myenteric plexus preparation of guinea-pig small intestine". *British Journal
of Pharmacology*, 105(4), 980–984. [Consultado em 23.05.2013]. Disponível em:
[http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1908724&tool
=pmcentrez&rendertype=abstract](http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1908724&tool=pmcentrez&rendertype=abstract).
- Pistis, M., Porcu, G., Melis, M., Diana, M. e Gessa, G. L. (2001). "Effects of
cannabinoids on prefrontal neuronal responses to ventral tegmental area
stimulation". *The European Neuroscience*, 14(1), 96–102. [Consultado em
22.07.2013]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11488953>.

- Regan, L., Mitchelson, M. e Macdonald, C. (2011). "Mephedrone toxicity in a Scottish emergency department". *Emergency Medicine Journal : EMJ*, 28(12), 1055–1058. [Consultado em 11.07.2013]. doi:10.1136/emj.2010.103093.
- Relatório da Direção-Geral de Saúde (DGS), 2012. Notificação de casos desencadeados pelo consumo de novas substâncias psicoativas: relatório de 21/12/2012. *SICAD*, Informação fornecida por e-mail em anexo B.
- Robson, P. (2001). "Therapeutic aspects of cannabis and cannabinoids". *The British Journal of Psychiatry*, 178(2), 107–115. [Consultado em 22.06.2013]. doi:10.1192/bjp.178.2.107.
- Rosenbaum, C. D., Carreiro, S. P. e Babu, K. M. (2012). "Here today, gone tomorrow...and back again? A review of herbal marijuana alternatives (K2, Spice), synthetic cathinones (bath salts), kratom, Salvia divinorum, methoxetamine, and piperazines". *Journal of Medical Toxicology : Official Journal of the American College of Medical Toxicology*, 8(1), 15–32. [Consultado em 11.07.2013]. doi:10.1007/s13181-011-0202-2.
- Ross, R. A., Gibson, T. M., Brockie, H. C., Leslie, M., Pashmi, G., Craib, S. J. ... Pertwee, R. G. (2001). "Structure-activity relationship for the endogenous cannabinoid, anandamide, and certain of its analogues at vanilloid receptors in transfected cells and vas deferens". *British Journal of Pharmacology*, 132(3), 631–640. [Consultado em 15.06.2013]. doi:10.1038/sj.bjp.0703850.
- Rubino, T., Patrini, G., Parenti, M., Massi, P. e Parolaro, D. (1997). "Chronic treatment with a synthetic cannabinoid CP-55,940 alters G-protein expression in the rat central nervous system". *Brain research. Molecular Brain Research*, 44(2), 191–197. [Consultado em 14.07.2013].
Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9073160>.
- Salomone, A., Gerace, E., D'Urso, F., Di Corcia, D. e Vincenti, M. (2012). "Simultaneous analysis of several synthetic cannabinoids, THC, CBD and CBN, in hair by ultra-high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry. Method validation and application to real samples". *Journal of Mass Spectrometry: JMS*, 47(5), 604–610. [Consultado em 28.09.2013]. doi:10.1002/jms.2988.
- Schifano, F., Corazza, O., Deluca, P., Davey, Z., Di Furia, L., Farre, M., ... Van Der Kreef, P., (2009). "Psychoactive drug or mystical incense? Overview of the online

- available information on Spice products". *Journal of Culture and Mental Health* (June 2012), 137–144. [Consultado em 26.08.2013]. doi:10.1080/17542860903350888.
- Schmidt, M. D., Schmidt, M. S., Butelman, E. R., Harding, W. W., Tidgewell, K., Murry, D. J., ... Prisinzano, T. E. (2005). "Pharmacokinetics of the plant-derived kappa-opioid hallucinogen salvinorin A in nonhuman primates". *Synapse (New York, N.Y.)*, 58(3), 208–210. [Consultado em 25.06.2013]. doi:10.1002/syn.20191.
- Schmidt, M. M., Sharma, A., Schifano, F., e Feinmann, C. (2011). "Legal highs on the net-Evaluation of UK-based Websites, products and product information". *Forensic Science International*, 206(1-3), 92–97. [Consultado em 25.06.2013]. doi:10.1016/j.forsciint.2010.06.030.
- Schneir, A. B., e Baumbacher, T. (2012). "Convulsions associated with the use of a synthetic cannabinoid product". *Journal of Medical Toxicology : Official Journal of the American College of Medical Toxicology*, 8(1), 62–64. [Consultado em 19.09.2013]. doi:10.1007/s13181-011-0182-2.
- Sedefov, R., Gallegos, A., King, L., Lopez, D., Auwärter, V., Brendan, H., e Griffiths, P. (2009). "Understanding the 'Spice' phenomenon". *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Adiction*, 1–34. [Consultado em 27.04.2013]. Disponível em: <http://www.emcdda.europa.eu/publications/thematic-papers/spice>.
- Shamima, A. R., Fakurazi, S., Hidayat, M. T., Hairuszah, I., Moklas, M. A., e Arulselvan, P. (2012). "Antinociceptive Action of Isolated Mitragynine from Mitragyna Speciosa through Activation of Opioid Receptor System". *International Journal of Molecular Sciences*, 13(9), 11427–11442. [Consultado em 14.06.2013]. doi:10.3390/ijms130911427.
- Serviço de Intervenção em Comportamentos Aditivos e Dependências (SICAD), 2012. "Plano Estratégico 2013-2015". *SICAD*, Portugal. [Consultado em 09.06.2013]. [Consultado em 17.09.2013]. Disponível em: <http://www.idt.pt/PT/IDT/Relatoriosplanos/Paginas/EstrategicosNacionais.aspx>.
- Simmons, J. R., Skinner, C. G., Williams, J., Kang, C. S., Schwartz, M. D., e Wills, B. K. (2011). "Intoxication from smoking spice". *Annals of Emergency Medicine*, 57(2), 187–188. [Consultado em 29.07.2013]. doi:10.1016/j.annemergmed.2010.08.039.

- Smith, K., e Flatley, J. (2011). "Drug Misuse Declared: Findings from the 2010/11 British Crime Survey for England and Wales". *Home Office Statistical Bulletin 12/11*, 11-21. [Consultado em 10.08.2013]. Disponível em: <https://www.gov.uk/government/publications/drug-misuse-declared-findings-from-the-2010-11-british-crime-survey-england-and-wales--12>.
- Sobolevsky, T., Prasolov, I., e Rodchenkov, G. (2010). "Detection of JWH-018 metabolites in smoking mixture post-administration urine". *Forensic Science International*, 200 (1-3), 141–147. [Consultado em 14.06.2013]. doi:10.1016/j.forsciint.2010.04.003.
- Spaderna, M., Addy, P. H., e D'Souza, D. C. (2013). "Spicing things up: synthetic cannabinoids". *Psychopharmacology*, 228(4), 525–540. [Consultado em 22.05.2013]. doi:10.1007/s00213-013-3188-4.
- Staack, R. F. (2007). "Piperazine designer drugs of abuse". *Lancet*, 369 (9571), 1411–1413. [Consultado em 27.07.2013]. doi:10.1016/S0140-6736(07)60646-1.
- Strange, P. G. (2010). "Use of the GTP γ S ([35S]GTP γ S and Eu-GTP γ S) binding assay for analysis of ligand potency and efficacy at G protein-coupled receptors". *British Journal of Pharmacology*, 161(6), 1238–49. doi:10.1111/j.1476-5381.2010.00963.
- Sun, X., e Dey, S. K. (2013). "Synthetic cannabinoids and potential reproductive consequences". *Life Sciences*. [Consultado em 26.09.2013]. doi:10.1016/j.lfs.2013.06.018.
- Teske, J., Weller, J. P., Fieguth, A., Rothämel, T., Schulz, Y., e Tröger, H. D. (2010). "Sensitive and rapid quantification of the cannabinoid receptor agonist naphthalen-1-yl-(1-pentylindol-3-yl)methanone (JWH-018) in human serum by liquid chromatography-tandem mass spectrometry". *Journal of Chromatography B, Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, 878(27), 2659–2663. [Consultado em 17.06.2013]. doi:10.1016/j.jchromb.2010.03.016.
- Thornton, S. L., Wood, C., Friesen, M. W., e Gerona, R. R. (2013). "Synthetic cannabinoid use associated with acute kidney injury". *Clinical Toxicology (Philadelphia, Pa.)*, 51(3), 189–190. [Consultado em 31.07.2013]. doi:10.3109/15563650.2013.770870.

- Tomiyama, K., e Funada, M. (2011). "Cytotoxicity of synthetic cannabinoids found in "Spice" products: the role of cannabinoid receptors and the caspase cascade in the NG 108-15 cell line". *Toxicology Letters*, 207(1), 12–17. [Consultado em 02.08.2013]. doi:10.1016/j.toxlet.2011.08.021.
- Travis, C. R., Ray, G. A., e Marlowe, K. F. (2012). "A Report of Nausea and Vomiting with Discontinuation of Chronic Use of *Salvia divinorum*". *Case Reports in Medicine*, 2012, 1-4. [Consultado em 13.06.2013]. doi:10.1155/2012/543747.
- UK Home Office, 2001. "Dangerous Drugs - The Misuse of Drugs Regulations 2001". *Home Office, U.K., Regulation 2001 N°. 3998*, 1-27. [Consultado em: 14.09.2013].
Disponível em:
http://www.legislation.gov.uk/ukxi/2001/3998/pdfs/ukxi_20013998_en.pdf.
- United States Senate, 2012. "Synthetic Drug Abuse Prevention Act of 2012". *S. 3190 Act, MAY 16, 2012. Washington*. [Consultado em: 17.06.2013].
Disponível em: <http://www.govtrack.us/congress/bills/112/s3190/text>.
- United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC) (2009). "Synthetic cannabinoids in herbal products." *UNODC*, 24. [Consultado em: 14.08.2013].
Disponível em: <http://www.unodc.org/unodc/en/scientists/synthetic-cannabinoids-in-herbal-products.html>.
- Vardakou, I., Pistos, C., e Spiliopoulou, Ch. (2010). "Spice drugs as a new trend: mode of action, identification and legislation". *Toxicology Letters*, 197(3), 157–162. [Consultado em: 23.09.2013]. doi:10.1016/j.toxlet.2010.06.002.
- Weinberg, D., Lande, A., Hilton, N., e Kerns, D. L. (1983). "Intoxication from accidental marijuana ingestion". *Pediatrics*, 1-5. [Consultado em: 06.08.2013].
Disponível em: <http://pediatrics.aappublications.org/content/71/5/848.short>.
- Weissman, A., Milne, G. M., e Melvin, Jr L. S. (1982). "Cannabimimetic activity from CP-47,497, a derivative of 3-phenylcyclohexanol". *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutical*, 1-8. [Consultado em: 14.09.2013].
Disponível em: <http://jpet.aspetjournals.org/content/223/2/516.short>.
- Wiley, J. L., Compton, D. R., Dai, D., Lainton, J. A., Phillips, M., Huffman, J. W., e Martin, B. R. (1998). "Structure-activity relationships of indole- and pyrrole-

derived cannabinoids". *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 285(3), 995–1004. [Consultado em: 14.09.2013].

Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9618400>.

Winstock, A. R., e Barratt, M. J. (2013). "Synthetic cannabis: a comparison of patterns of use and effect profile with natural cannabis in a large global sample". *Drug and Alcohol Dependence*, 131(1-2), 106–111. [Consultado em: 14.09.2013]. doi:10.1016/j.drugalcdep.2012.12.011.

Wu, L., Woody, G., e Yang, C. (2011). "Recent national trends in Salvia divinorum use and substance-use disorders among recent and former Salvia divinorum users compared with nonusers". *Substance abuse and rehabilitation*, 2011(2), 53–68. [Consultado em: 11.09.2013]. doi:10.2147/SAR.S17192.

Zhang, Q., Ma, P., Iszard, M., Cole, R. B., Wang, W., e Wang, G. (2002). "In vitro metabolism of r()-[2,3-dihydro-5-methyl-3-[(morpholinyl)methyl] pyrrolo[1,2,3-de]1,4-benzoxazinyl]-(1-naphthalenyl) methanone mesylate, a cannabinoid receptor agonist". *Department of Chemistry, University of New Orleans*, 30(10), 1077–1086. [Consultado em: 04.08.2013].

Disponível em: <http://dmd.aspetjournals.org/content/30/10/1077.short>

Zimmermann, U. S., Winkelmann, P. R., Pilhatsch, M., Nees, J. A., Spanagel, R., e Schulz, K. (2009). "Withdrawal phenomena and dependence syndrome after the consumption of spice gold". *Deutsches Ärzteblatt International*, 106(27), 464–467. [Consultado em: 01.08.2013]. doi:10.3238/arztebl.2009.0464.

Żukiewicz-Sobczak, W., Zwoliński, J., Chmielewska-Badora, J., Krasowska, E., Piątek, J., Sobczak, P., ... Biliński, P. (2012). "Analysis of psychoactive and intoxicating substances in legal highs". *Annals of Agricultural and Environmental Medicine: AAEM*, 19(2), 309–314. [Consultado em: 17.07.2013]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22742807>.

Zygmunt, P. M., Julius, I., Di Marzo, I., e Högestätt, E. D. (2000). "Anandamide - the other side of the coin". *Trends in Pharmacological Sciences*, 21(2), 43–44. [Consultado em: 14.09.2013]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10664604>.

ANEXO A – Portaria n.º 154/2013 de 17 de abril

2254

Diário da República, 1.ª série — N.º 75 — 17 de abril de 2013

3 - A entrega das novas substâncias psicoativas, nos termos do n.º 1, exclui a responsabilidade contraordenacional do seu possuidor relativamente aos produtos entregues, desde que efetuada no prazo máximo de 15 dias a contar da data de entrada em vigor do presente decreto-lei.

4 - A autoridade a cuja guarda tenham sido confiados quaisquer produtos nos termos do n.º 1, deve promover a sua entrega imediata à Unidade Nacional de Combate ao Tráfico de Estupefacientes da Polícia Judiciária para efeitos da respetiva destruição.

Artigo 18.º

Disposições finais

A aplicação do presente decreto-lei não afasta a aplicação de outras normas gerais e especiais, nomeadamente, das relativas:

- a) À classificação, embalagem e rotulagem de preparações perigosas;
- b) Ao registo, avaliação, autorização e restrição de produtos químicos, bem como as que regulam a importação e exportação de produtos químicos perigosos;
- c) Ao controlo dos medicamentos devidamente utilizados em cuidados de saúde humanos ou veterinários;
- d) Aos géneros alimentícios, compreendendo as regras sobre apresentação, rotulagem, embalagem, tratamento e manuseamento;
- e) Aos produtos agrícolas, hortícolas, frutícolas e outros de origem vegetal;
- f) Aos produtos cosméticos e de higiene corporal;
- g) Ao controlo do mercado lícito de estupefacientes e substâncias psicotrópicas, de precursores e outros produtos químicos suscetíveis de utilização no fabrico de droga, inventariadas nos Regulamentos (CE) n.ºs 273/2004, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 11 de fevereiro, e 111/2005, do Conselho, de 22 de dezembro de 2004;
- h) Ao tabagismo;
- i) Às bebidas alcoólicas;
- j) À cessação da utilização e ao despejo administrativo das edificações ou suas frações autónomas, destinadas a assegurar a sua utilização em conformidade com o uso previsto na licença ou autorização de utilização e em outros atos administrativos permissivos do funcionamento, laboração ou abertura ao público.

Artigo 19.º

Entrada em vigor

O presente decreto-lei entra em vigor no dia seguinte ao da sua publicação.

Visto e aprovado em Conselho de Ministros de 7 de março de 2013. — *Pedro Passos Coelho* — *Miguel Bento Martins Costa Macedo e Silva* — *Paula Maria von Hafe Teixeira da Cruz* — *Álvaro Santos Pereira* — *Paulo José de Ribeiro Moita de Macedo*.

Promulgado em 9 de abril de 2013.

Publique-se.

O Presidente da República, ANÍBAL CAVACO SILVA.

Referendado em 11 de abril de 2013.

O Primeiro-Ministro, *Pedro Passos Coelho*.

ANEXO

(a que se refere o n.º 3 do artigo 14.º)

Entidade (identificação da entidade que efetua a notificação)

A _____ vem, nos termos do disposto no n.º 3 do artigo 14.º do Decreto-Lei n.º 54/2013, de 17 de abril, notificar V. Exa., na qualidade de representante legal do menor/ entidade referida na alínea b) do n.º 1 do artigo 14.º _____, nascido a ____/____/____, portador do documento de identificação n.º _____, filho de _____ e de _____, e residente na _____ da ocorrência que a seguir se transcreve:

O Agente

Portaria n.º 154/2013

de 17 de abril

O Decreto-Lei n.º 54/2013, de 17 de abril, que define o regime jurídico da prevenção e proteção contra a publicidade e o comércio das novas substâncias psicoativas, proíbe a produção, importação, exportação, publicidade, distribuição, venda, detenção, ou disponibilização de novas substâncias psicoativas.

O referido decreto-lei considera novas substâncias psicoativas as substâncias não especificamente enquadradas e controladas ao abrigo de legislação própria que, em estado puro ou numa preparação, podem constituir uma ameaça para a saúde pública comparável à das substâncias previstas naquela legislação, com perigo para a vida ou para a saúde e integridade física, devido aos efeitos no sistema nervoso central, podendo induzir alterações significativas a nível da função motora, bem como das funções mentais, designadamente do raciocínio, juízo crítico e comportamento, muitas vezes com estados de delírio, alucinações ou extrema euforia, podendo causar dependência e, em certos casos, produzir danos duradouros ou mesmo permanentes sobre a saúde dos consumidores.

Nos termos do disposto no artigo 3.º daquele decreto-lei, as novas substâncias psicoativas constam de lista a aprovar por portaria do membro do Governo responsável pela área da saúde.

Atendendo ao exposto, importa aprovar a lista de novas substâncias psicoativas.

Assim:

Ao abrigo do disposto no artigo 3.º do Decreto-Lei n.º 54/2013, de 17 de abril, manda o Governo, pelo Ministro da Saúde, o seguinte:

Artigo 1.º

Objecto

É aprovada a lista de novas substâncias psicoativas a que se refere o artigo 3.º do Decreto-Lei n.º 54/2013, de

17 de abril, constante do anexo à presente portaria e da qual faz parte integrante.

Artigo 2.º

Entrada em vigor

A presente portaria entra em vigor no dia seguinte ao da sua publicação.

O Ministro da Saúde, *Paulo José de Ribeiro Moita de Macedo*, em 11 de abril de 2013.

ANEXO

Lista de novas substâncias psicoativas

FENILETILAMINAS E DERIVADOS

- 1) 1-Fenil-1-propanamina (1-fenilpropilamina)
- 2) 1-PEA (1-feniletilamina) 2- ou 3-fluoroanfetamina
- 2,4-DMA (2,4-dimetoxi-alfa-metilbenzenoetanamina; ou 2,5-DMA (2,5-dimetoxi-alfa-metilbenzenoetanamina)
- 3) 2-Aminoindano (2,3-di-hidro 1H-Inden-2-amina; ou 1-aminoindano (2,3-di-hidro 1H-Inden-1-amina)
- 4) 2C-B-Fly (8-bromo 2,3,6,7-benzodihidrofurranetilamina; ou 2-(8-bromo 2,3,6,7-tetra-hidrofuro [2,3-f][1]benzofuran-4-il)etanamina
- 5) 2C-C-NBOMe (2-(4-cloro 2,5-dimetoxifenil)-N[(2-metoxifenil)metil]etanamina)
- 6) 2C-P (2,5-dimetoxi 4-(n)-propilfenetilamina; ou 2-(2,5-dimetoxi 4-propilfenil)etanamina)
- 7) 2C-T4 (2,5-dimetoxi 4-isopropiltiofenetilamina)
- 8) 2-DPMP (2-difenilmetilpiperidina)
- 9) 2-PEA (2-fenetilamina)
- 10) 3-FMA (3-fluorometanfetamina)
- 11) 4-APB (4-(2-aminopropil)benzofurano)
- 12) 4-FMA (4-fluorometanfetamina)
- 13) 4-MA (4-metilmetanfetamina)
- 14) 5-IAI (5-iodo 2-aminoindano)
- 15) 6-APB (6-(2-aminopropil)benzofurano)
- 16) Benzilpiperidina (4-(fenilmetil)piperidina)
- 17) bk-MBDB (2-metilamino 1-(3,4-metilenodioxifenil)butan-1-ona)
- 18) Bromo-Dragonfly (Bromobenzodifuranisopropilamina) ou 1-(4-Bromofuro[2,3-f][1]benzofuran-8-il)propan-2-amina
- 19) Camfetamina (N-metil 3-fenilbicyclo[2.2.1]heptan-2-amina)
- 20) Desoxi-D2PM (2-(difenilmetil)pirrolidina)
- 21) Dimetilmetanfetamina (N,N-dimetil 1-fenilpropan-2-amina)
- 22) DMA (3,4-Dimetoxi-N-metilmetanfetamina)
- 23) DOI (4-iodo 2,5-dimetoxianfetamina)
- 24) DPLA (Di-(beta-fenil isopropil)amina)
- 25) M-ALFA (1-metilamino 1-(3,4-metilenodioxifenil)propano)
- 26) MDAI (6,7-di-hidro 5H-ciclopenta[f][1,3]benzodioxol-6-amina)
- 27) MDHOET (3,4-metilenodioxifenil-N(2-hidroxi)etil)anfetamina
- 28) N,N-dimetilfenetilamina
- 29) N-Acetil-DOB (N-acetil 4-bromo 2,5-dimetoxianfetamina)
- 30) N-benzil-1-fenetilamina
- 31) N-Etil 2C-B (N-etil 4-bromo 2,5-dimetoxibenzenoetanamina)

- 32) NMPEA (N-metilfeniletilamina)
- 33) p-Fluorometanfetamina (1-(4-fluorofenil)propan-2-amina)
- 34) TMA-6 (2,4,6-trimetoxianfetamina)
- 35) beta-Me-PEA (beta-metil-feniletilamina)
- TRIPTAMINAS E DERIVADOS
- 36) 4-AcO-DIPT (4-acetoxi-N,N-diisopropiltriptamina)
- 37) 4-AcO-DMT (4-acetoxi-N,N-dimetiltriptamina)
- 38) 4-AcO-MET (4-acetoxi-N-metil-N-etiltriptamina)
- 39) 4-HO-DET (4-hidroxi-N,N-dietiltriptamina)
- 40) 4-HO-DIPT (4-hidroxi-N,N-diisopropiltriptamina)
- 41) 4-HO-MET (4-hidroxi-N-metil-N-etiltriptamina)
- 42) 5-MeO-AMT (5-metoxi-N-metiltriptamina)
- 43) 5-MeO-Dalt (N,N-dialil 5-metoxitriptamina)
- 44) 5-MeO-DET (5-metoxi-N,N-dietiltriptamina)
- 45) 5-MeO-DPT (5-metoxi-N,N-dipropiltriptamina)
- 46) DIPT (diisopropiltriptamina)
- 47) Harmina (7-Metoxi 1-metil 9H-pirido[3,4-b]indol)
- 48) MIPT (N-Metil-N-isopropiltriptamina)

PIPERAZINAS E DERIVADOS

- 49) 2C-B-BZP (1-(4-bromo 2,5-dimetoxibenzil)piperazina)
- 50) DBZP (1,4-dibenzilpiperazina)
- 51) Gelbes (cloridrato de 1-(3-clorofenil)-4-(3-cloropropil)piperazina)
- 52) mCPP (1-(3-clorofenil)piperazina); ou CPP (clorfenil-piperazina)
- 53) MeOPP (1-(4-metoxifenil)-piperazina)
- 54) pCPP (1-(4-clorofenil)piperazina)
- 55) pFPP (p-fluorofenilpiperazina)
- 56) TFMPP (1-[3-(trifluorometil)fenil]piperazina)

DERIVADOS DA CATINONA

- 57) 2-Metilmetcatinona
- 58) 2-(metilamino)-1-(2-metilfenil)-1-propanona
- 59) 3,4-Dimetilmetcatinona ou 3,4-DMMC (1-(3,4-dimetilfenil)-2-(metilamino)propan-1-ona)
- 60) 3-FMC ou 3-Fluorometcatinona (1-(3-Fluorofenil)-2-(metilamino)propan-1-ona)
- 61) 4-EMC (4-etilmetcatinona) ((RS)-2-metilamino 1-(4-etilfenil)propan-1-ona)
- 62) 4-MBC (4-metil-N-benzilcatinona)
- 63) 4-Metilbufedrona (2-(metilamino)-1-(4-metilfenil)butan-1-ona)
- 64) 4-Metiletcatinona (2-etilamino 1-(4-metilfenil)propan-1-ona)
- 65) bk-MDDMA (1-(1,3-benzodioxol-5-il)-2-(dimetilamino)propan-1-ona)
- 66) bk-PMMA ou metedrona (4-metoximetcatinona)
- 67) BMDB (2-Benzilamino 1-(3,4-metilenodioxifenil)butan-1-ona)
- 68) BMDP (2-Benzilamino 1-(3,4-metilenodioxifenil)propan-1-ona)
- 69) Brefedrona ((RS)-1-(4-bromofenil)-2-metilamino)propan-1-ona)
- 70) Bufedrona (2-(metilamino)-1-fenilbutan-1-ona)
- 71) Butilona/bk-MBDB [beta-ceto-N-metilbenzodioxolilbutanamina ou 1-(1,3-benzodioxol-5-il)-2-(metilamino)butan-1-ona]
- 72) Dibutilona/bk-MMBDB (2-Dimetilamino 1-(3,4-metilenodioxifenil)butan-1-ona)
- 73) Etilcatinona/Subcoca I (2-etilamino 1-fenilpropan-1-ona)

- 74) Fledredona (p-fluorometcatinona)
- 75) Iso-etcatinona (1-etilamino-1-fenil-propan-2-ona)
- 76) Iso-pentredona (1-metilamino-1-fenil-pentan-2-ona)
- 77) MDPBP (3',4'-metilenodioxia-pirrolidinobutirofenona)
- 78) MDPPP (3',4'-metilenodioxia-pirrolidinopropiofenona)
- 79) MDPV (1-(3,4-metilenodioxifenil)-2-pirrolidinil-pentan-1-ona)
- 80) Metamfetramona (N,N-dimetilcatinona)
- 81) Metilona (3,4-metilenodioximetcatinona)
- 82) MPPP (4'-metil-alfa-pirrolidinopropiofenona)
- 83) Nafirona (1-naftalen-2-il-2-pirrolidin-1-il-pentan-1-ona)
- 84) N-etilbupredona/NEB (2-(etilamino)-1-fenilbutan-1-ona)
- 85) Pentredona ((±)-1-fenil-2-(metilamino)pentan-1-ona)
- 86) Pentilona (2-metilamino-1-(3,4-metilenodioxifenil)pentan-1-ona)
- 87) PPP (α-pirrolidinopropiofenona)
- 88) α-PBP (1-fenil-2-pirrolidinobutanona)
- 89) α-PVP (1-fenil-2-(1-pirrolidinil)-1-pentanona)
- 90) β-Etilmetcatinona (2-metilamino-1-fenilpentan-1-ona)

CANABINÓIDES SINTÉTICOS

- 91) 1-(2-metileno-N-metilpiperidil)-3-(2-metoxifenilacetil)indol
- 92) 3-(4-Hidroximetilbenzoi)-1-pentilindol ((4-hidroximetilfenil)(1-pentil-1H-indol-3-il)metanona)
- 93) 5FUR-144 (5-fluor(1-pentilindol-3-il)-(2,2,3,3-tetrametilciclopentil)metanona)
- 94) AM-1220 ((1-[(1-metilpiperidin-2-il)metil]-1H-indol-3-il)(naftil)metanona)
- 95) AM-1220 derivado azepano (1-(1-metilazepan-3-il)-1H-indol-3-il)(naftil)metanona)
- 96) AM-2201 (1-[(5-fluoropentil)-1H-indol-3-il](naftalen-1-il)metanona)
- 97) AM-2232 (5-[3-(1-naftoil)-1H-indol-1-il] pentanonitrilo)
- 98) AM-2233 (1-[(N-metilpiperidin-2-il)metil]-3-(2-iodobenzoi)indol)
- 99) AM-694 (1-[(5-fluoropentil)-1H-indol-3-il](2-iodofenil)metanona)
- 100) AM-694 derivado clorado (1-[(5)-cloropentil]-1H-indol-3-il)-(2-iodofenil)metanona)
- 101) CP 47,497 (5-(1,1-dimetil-heptil)-2-[(1R,3S)-3-hidroxiciclo-hexil]-fenol)
- 102) CP 47,497-C6 homólogo (5-(1,1-dimetil-hexil)-2-[(1R,3S)-3-hidroxiciclo-hexil]-fenol)
- 103) CP 47,497-C8 homólogo (5-(1,1-dimetil-octil)-2-[(1R,3S)-3-hidroxiciclo-hexil]-fenol)
- 104) CP 47,497-C9 homólogo (5-(1,1-dimetil-nonil)-2-[(1R,3S)-3-hidroxiciclo-hexil]-fenol)
- 105) CP47,497 (C8 + C2) (derivado dimetilado ou etilado do homólogo C8 de CP47, 497)
- 106) CRA-13 (naftalen-1-il(4-pentiloxinaftalen-1-il)metanona)
- 107) HU-210 (1,1-dimetil-heptil-1-hidroxitetra-hidrocannabinol)
- 108) JWH-007 (1-pentil-2-metil-3-(1-naftoil)indol)
- 109) JWH-015 (1-propil-2-metil-3-(1-naftoil)indol)
- 110) JWH-018 (naftalen-1-il(1-pentilindol-3-il)metanona)
- 111) JWH-018 derivado adamantoil (1-pentil-3-(1-adamantoil)indol)
- 112) JWH-019 (1-hexil-3-(1-naftoil)indol)

- 113) JWH-022 (naftalen-1-il(2-(pent-4-enil)-1H-indol-3-il)metanona)
- 114) JWH-073 (1-butil-3-(1-naftoil)indol)
- 115) JWH-073 derivado metílico (1-butil-3-(1-(4-metil-naftoil)indol)
- 116) JWH-081 (1-pentil-3-(4-metoxil-naftoil)indol)
- 117) JWH-122 (1-pentil-3-(4-metil-naftoil)indol)
- 118) JWH-182 (1-pentil-3-(4-propil-naftoil)indol)
- 119) JWH-200 (1-[2-(4-morfolino)etil]-3-(1-naftoil)indol)
- 120) JWH-203 (2-(2-clorofenil)-1-(1-pentilindol-3-il)etanona)
- 121) JWH-210 (1-pentil-3-(4-etil-naftoil)indol)
- 122) JWH-250 (1-pentil-3-(2-metoxifenilacetil)indol)
- 123) JWH-251 (2-(2-metilfenil)-1-(1-pentil-1H-indol-3-il)metanona)
- 124) JWH-307 ((5-(2-fluorofenil)-1-pentilpirrol-3-il)-naftalen-1-il-metanona)
- 125) JWH-387 (1-pentil-3-(4-bromol-naftoil)indol)
- 126) JWH-398 (1-pentil-3-(4-clorol-naftoil)indol)
- 127) JWH-412 (1-pentil-3-(4-fluorol-naftoil)indol)
- 128) MAM-2201 ((1-(5-fluoropentil)-1H-indol-3-il)(4-metil-naftalenil)-metanona)
- 129) Org 27759 [2-(4-dimetilamino-fenil)-etil]amida do ácido (3-etil-5-fluorol-1H-indol-2-carboxílico)
- 130) Org 29647 (1-benzil-pirrolidin-3-il)-amida do ácido (5-cloro-3-etil-1H-indol-2-carboxílico, sal do ácido 2-enodíico)
- 131) Org 27569 [2-(4-piperidin-1-il-fenil)-etil]amida do ácido (5-cloro-3-etil-1H-indol-2-carboxílico)
- 132) Pravadolina/WIN 48,098 ((4-metoxifenil)-[2-metil-1-(2-morfolin-4-il-etil)indol-3-il]metanona)
- 133) RCS-4 ((4-metoxifenil)(1-pentil-1H-indol-3-il)metanona)
- 134) RCS-4 orto ((2-metoxifenil)(1-pentil-1H-indol-3-il)metanona)
- 135) RCS-4 (C4) (4-metoxifenil(1-butil-1H-indol-3-il)metanona)
- 136) UR-144 ((1-pentilindol-3-il)-(2,2,3,3-tetrametilciclopentil)metanona)

DERIVADOS/ANÁLOGOS DA COCAÍNA

- 137) 3-(p-Fluorobenzoiloxi)tropano 3β-(p-fluorobenzoiloxi)tropano, éster (8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il do ácido 4-fluorobenzoico)
- 138) 4-fluorotropacocaina (4-fluorobenzoato de 3-pseudotropilo ou pFBT)
- 139) Dimetocaina (4-amino benzoato de (3-dietilamino-2,2-dimetilpropilo))
- 140) pFBT (3-pseudotropil-4-fluorobenzoato)

PLANTAS E RESPECTIVOS CONSTITUINTES ATIVOS

- 141) *Mitragyna speciosa* (Kratom e respetivos constituintes psicoativos mitraginina e 7α-hidroxi-7H-mitraginina)
- 142) Noz de areca, fruto da palmeira areca (*Areca catechu*) (Arecolina ou éster metílico do ácido N-metil-1,2,5,6-tetra-hidropiridina-3-carboxílico)
- 143) *Piper methysticum*
- 144) Kava (Cavalactonas)
- 145) *Salvia Divinorum* (e respetivos constituintes psicoativos salvivorina A e salvivorina B)
- 146) *Amanita muscaria* e os seus compostos ativos muscimol (3-hidroxy-5-aminomethyl-1-isoxazole) e ácido

ANEXO B

Notificação de casos desencadeados pelo consumo de novas substâncias psicoativas: relatório 21/12/2012 – Direção-Geral da Saúde

Paulo Jorge Nogueira - Direção de Serviços de Informação e análise - Direção Geral da Saúde

Ponto de situação

Até este momento foram notificados à DGS 34 episódios de consumo de novas substâncias psicoativas, dois desses, anteriores a 2012 (um em 2010 e outro em 2011).

Os dados disponíveis definem a ocorrência de um episódio por ano entre 2010 e 2011, dois episódios até agosto de 2012 (um em abril e outro em julho) e um conjunto substancial de episódios notificados entre 8.10.2012 e 14.12.2012. O dia em que foram notificados mais casos foi 9.10.2012 (3 episódios). O fenómeno parece estar a diminuir de intensidade, mas não é ainda possível ter segurança nesta afirmação pois podem existir situações por reportar (nesta fase mais recente no mês de dezembro).

As idades dos indivíduos com episódios desencadeados pelas novas substâncias psicoativas variaram entre os 14 e os 52 anos (com distribuição bastante assimétrica particularmente concentrada em indivíduos muito jovens). Observou-se uma mediana de 20 anos; o quartil 40% foi 17 anos; 17 anos foi a idade mais reportada (17,6% dos casos); 14,7% dos casos foram verificados em indivíduos com 14 e 15 anos; aproximadamente 80% dos casos foram verificados abaixo dos 30 anos de idade.

A distribuição de notificações abrangeu as cinco ARS de Portugal continental. O maior número de notificações de ocorrências foi registado na região de Lisboa e Vale do Tejo (44,1% -15 casos); seguido da região Centro (32,4% -11 casos) e o Alentejo com cinco casos também atingiu uma proporção com dois dígitos.

Em 9 notificações (26,4%) foi indicada a existência de episódios anteriores; não foram registados óbitos ou autópsias; não foram observadas paragens respiratórias; foram registados 2 episódios (5,9%) com a ocorrência de coma; em 16 dos episódios (47,1%) registou-se internamento, em igual número de casos (16) foi reportada a não ocorrência de internamento; em metade dos internamentos a respetiva duração foi de pelo menos 1 dia, existindo dois casos em que foi registado um período longo de internamento (aproximadamente 21 dias).

No que respeitou a sintomas e sequelas físicas, em 15 casos (44,1%) foram indicados nominalmente sintomas físicos; em nove casos (26,5% do total) destes foi indicada a ocorrência de múltiplos sintomas físicos; dois casos de coma [já referenciados]; apenas num caso (2,9%) foram reportadas sequelas físicas.

Em 15 casos (44,1%) verificou-se a ocorrência de estado confusional agudo; em 12 casos (35,3%) foram indicados como episódios psicóticos agudos.

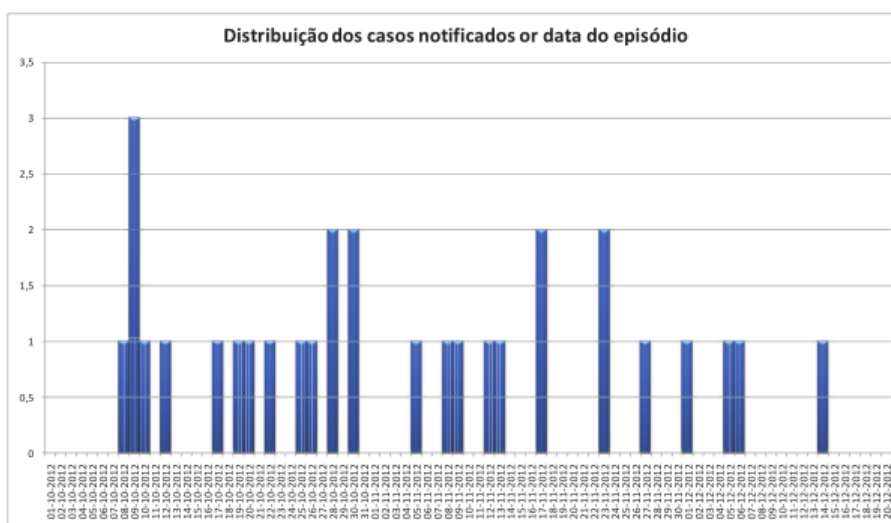
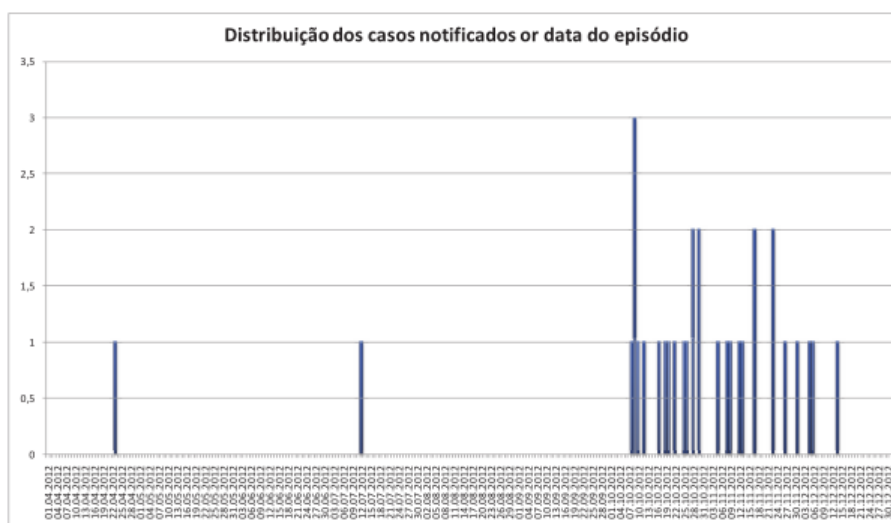
Em 12 casos (35,3%) foram nominalmente indicados sintomas mentais; em 7 casos (20,6%) foi reportada a ocorrência de múltiplos sintomas mentais; e verificou-se a existência de sequelas mentais em cinco casos (14,7%).

50% dos casos (17) não apresentaram quaisquer sequelas.

Foram ainda reportados quatro casos (11,8%) de arritmias; e 11 casos (32,4%) de ansiedade.

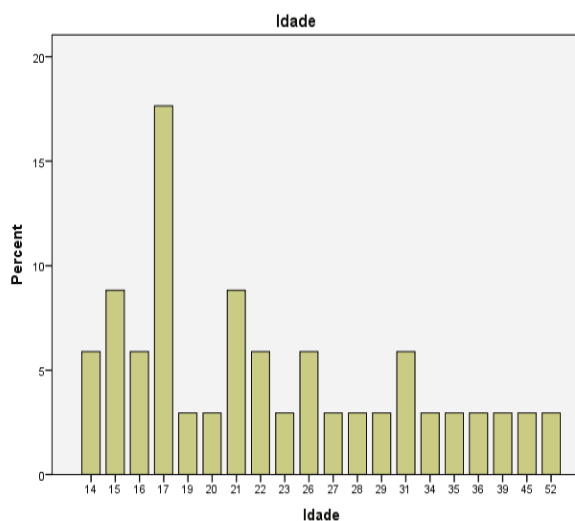
Data do Episódio

Datas	Número de		
	casos	%	% cumulativa
11.10.2010	1	2,9	2,9
21.12.2011	1	2,9	5,9
23.4.2012	1	2,9	8,8
12.7.2012	1	2,9	11,8
08.10.2012	1	2,9	14,7
09.10.2012	3	8,8	23,5
10.10.2012	1	2,9	26,5
12.10.2012	1	2,9	29,4
17.10.2012	1	2,9	32,4
19.10.2012	1	2,9	35,3
20.10.2012	1	2,9	38,2
22.10.2012	1	2,9	41,2
25.10.2012	1	2,9	44,1
26.10.2012	1	2,9	47,1
28.10.2012	2	5,9	52,9
30.10.2012	2	5,9	58,8
05.11.2012	1	2,9	61,8
08.11.2012	1	2,9	64,7
09.11.2012	1	2,9	67,6
12.11.2012	1	2,9	70,6
13.11.2012	1	2,9	73,5
17.11.2012	2	5,9	79,4
23.11.2012	2	5,9	85,3
27.11.2012	1	2,9	88,2
01.12.2012	1	2,9	91,2
05.12.2012	1	2,9	94,1
06.12.2012	1	2,9	97,1
14.12.2012	1	2,9	100,0
Total	34	100,0	



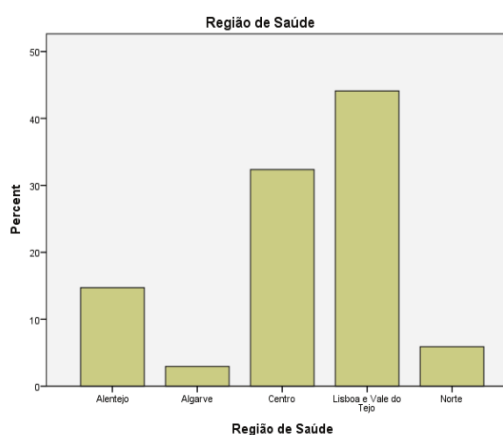
Idade

		Número de casos	%	% Cumulativa
anos	14	2	5,9	5,9
	15	3	8,8	14,7
	16	2	5,9	20,6
	17	6	17,6	38,2
	19	1	2,9	41,2
	20	1	2,9	44,1
	21	3	8,8	52,9
	22	2	5,9	58,8
	23	1	2,9	61,8
	26	2	5,9	67,6
	27	1	2,9	70,6
	28	1	2,9	73,5
	29	1	2,9	76,5
	31	2	5,9	82,4
	34	1	2,9	85,3
	35	1	2,9	88,2
	36	1	2,9	91,2
	39	1	2,9	94,1
	45	1	2,9	97,1
	52	1	2,9	100,0
Total		34	100,0	



Região de Saúde

Região	Número de casos	%
Alentejo	5	14,7
Algarve	1	2,9
Centro	11	32,4
Lisboa e Vale do Tejo	15	44,1
Norte	2	5,9
Total	34	100,0



Naturalidade

	Número de casos	%
[não preenchido]	6	17,6
-	1	2,9
Alhandra	1	2,9
Brasil	1	2,9
BRASIL	1	2,9
Coimbra	4	11,8
desconhecida	3	8,8
Évora	1	2,9
Guarda - Gouveia, S. Julião	1	2,9
Lisboa	3	8,8
Lisboa?	1	2,9
Madeira	1	2,9
PORTUGAL	3	8,8
Portuguesa	1	2,9
S. Miguel Machede	1	2,9
Santarem	1	2,9
Santarém	1	2,9
Sedielos	1	2,9
Setúbal	1	2,9
Vila Real	1	2,9
Total	34	100,0

Distrito de Residência

	Número de casos	%
Aveiro	1	2,9
Coimbra	9	26,5
Évora	6	17,6
Faro	1	2,9
Lisboa	13	38,2
Setúbal	1	2,9
Vila Real	2	5,9
Viseu	1	2,9
Total	34	100,0

Diagnóstico Clínico

		Número de casos	%
Valid	Abuso de substância psicoativa múltiplas/desconh	1	2,9
	Ansiedade Dor Retro-esternal	1	2,9
	Ansiedade em doente toxicod dependente medicado co	1	2,9
	Dependência de substâncias psicotrópicas	1	2,9
	Esquizofrenia Paranóide	1	2,9
	Esquizofrenia Paranóide + Abuso de Psicoestimula	1	2,9
	Estado comatoso	1	2,9
	Inalação de substância psicoactiva	2	5,9
	Intoxicação	1	2,9
	Intoxicação aguda	4	11,8
	Intoxicação alcoólica aguda	1	2,9
	Intoxicação alcoólica associada a consumo "smart	1	2,9
	Intoxicação etílica aguda, agitação psicomotora	1	2,9
	Intoxicação etílica e com drogas inaladas	1	2,9
	Intoxicação por " Shiva " fumada	1	2,9
	Intoxicação por consumo de ASAP (fumado)	1	2,9
	Intoxicação voluntária com droga lícita ASAP	1	2,9

Intoxicação voluntária com droga lícita ASAP	1	2,9
Intoxicação voluntária drogas inaladas	1	2,9
Intoxicação voluntária drogas inaladas (fumadas)	1	2,9
Intoxicação voluntária por substância psicoactiv	1	2,9
Perturbação Afetiva Bipolar? Psicose por drogas	1	2,9
Psicose induzida por drogas	1	2,9
Psicose maniaca induzida por tóxicos	1	2,9
Psicose Sem Outra Especificação	1	2,9
Psicose Tóxica por Estimulantes	2	5,9
quadro psicótico e taquicardia	1	2,9
Surto Psicótico + Traumatismo Craneano	1	2,9
Taquicardia sinusal	1	2,9
TAQUIDISRITMIA	1	2,9
Total	34	100,0

Episódios Anteriores

	Número de casos	%
[não preenchido]	2	5,9
Não	23	67,6
Sim	9	26,5
Total	34	100,0

Óbito

	Número de casos	%
[não preenchido]	16	47,1
Não	18	52,9
Sim	-	-
Total	34	100,0

Autópsia

	Número de casos	%
[não preenchido]	18	52,9
Não	16	47,1
Sim	-	-
Total	34	100,0

CID10 ou 9

	Número de casos	%
[não preenchido]	18	52,9
292.89	1	2,9
292.9	1	2,9
9696	3	8,8
F 19	1	2,9
F15.5	2	5,9
F16.10	1	2,9
F19.0	1	2,9
F192	1	2,9
F20.0	1	2,9
F20.1	1	2,9
F29	1	2,9
S00-T9	1	2,9
X62	1	2,9
Total	34	100,0

Internamento

	Número de casos	%
[não preenchido]	2	5,9
Não	16	47,1
Sim	16	47,1
Total	34	100,0

Tempo de Internamento

	Número de casos	%
[não preenchido]	18	52,9
+ - 24 horas	1	2,9
+~21 dias - Psiq	2	5,9
1	3	8,8
1 dia	1	2,9
1 noite	1	2,9
12 dias	1	2,9
14 horas em SO (1	2,9
28	1	2,9
8	1	2,9
9	1	2,9
a determinar	1	2,9
inferior a 1 dia	1	2,9
seis horas de pe	1	2,9
Total	34	100,0

Outros Sintomas Físicos

	Número de casos	%
Não	25	73,5
Sim	9	26,5
Total	34	100,0

Coma

	Número de casos	%
Não	32	94,1
Sim	2	5,9
Total	34	100,0

Outra Situação Atual

	Número de casos	%
Não	32	94,1
Sim	2	5,9
Total	34	100,0

Estado Confusional Agudo

	Número de casos	%
Não	19	55,9
Sim	15	44,1
Total	34	100,0

Sintomas Físicos Quais

	Número de casos	%
[não preenchido]	19	55,9
Ataxia da marcha	1	2,9
BRADICARDIA SINUSAL	1	2,9
cefaleia intensa	1	2,9
Cefaleias	1	2,9
DOR RETRO-ESTERNAL	1	2,9
Hipotensão	1	2,9
Náuseas/ taquicardia/ vômitos	1	2,9
Palidez, Midríase	1	2,9
sensação de morte eminente	1	2,9
taquicardia sinusal	1	2,9
TAQUICARDIA SINUSAL	1	2,9
Taquicardia sinusal, palpitaç	1	2,9
vômitos	1	2,9
VÔMITOS	1	2,9
vômitos persistentes	1	2,9
Total	34	100,0

Situação Atual Qual

	Número de casos	%
[não preenchido]	26	76,5
Alucinações auditivo-verbais, ideias delirantes persecutórias e ansiedade	1	2,9
De momento sem sequelas.	1	2,9
Dependência da substância. Alta para unidade de internamento de longa duração para desabitação.	1	2,9
Depressão e Craving	1	2,9
Psicose tóxica	1	2,9
Rabdomiolise (CK elevada) o doente teve alta contra parecer médico	1	2,9
Várias feridas no couro cabeludo, que foram suturadas	1	2,9
VÔMITOS, FIBRILHAÇÃO AURICULAR	1	2,9
Total	34	100,0

Episódio Psicótico Agudo

	Número de casos	%
Não	22	64,7
Sim	12	35,3
Total	34	100,0

Sintomas mentais Quais

	Número de casos	%
[não preenchido]	22	64,7
Agitação psico-motora	1	2,9
agitação psicomotora com rabdomiol	1	2,9
Desejo de Morte	1	2,9
Discurso eufórico e repetitivo	1	2,9
Obnubilação e discurso lentificado	1	2,9
Obnubilação, Discurso Lentificado	1	2,9
Somatização vs. Alucinações cinest	1	2,9
Sonolência	5	14,7
Total	34	100,0

Sintomas mentais Quais

	Número de casos	%
Não	27	79,4
Sim	7	20,6
Total	34	100

Sequelas Mentais

	Número de casos	%
Não	29	85,3
Sim	5	14,7
Total	34	100,0

Sequelas físicas

	Número de casos	%
Não	33	97,1
Sim	1	2,9
Total	34	100

Sem sequelas

	Número de casos	%
Não	17	50,0
Sim	17	50,0
Total	34	100

Arritmias

	Número de casos	%
Não	30	88,2
Sim	4	11,8
Total	34	100

Ansiedade

	Número de casos	%
Não	23	67,6
Sim	11	32,4
Total	34	100

Nome do produto

	Número de casos	%
[não preenchido]	1	2,9
'Erva Sintética'	1	2,9
" Ben-ben "?	1	2,9
"Cogumelos Mágicos"	1	2,9
ASAP	3	8,8
BLOOM	1	2,9
Bloom, Blow	1	2,9
Bombastic	1	2,9
C2B? CB2?	1	2,9
Charlie	1	2,9
CM21	2	5,9
Composto inalado substituto de cocaína	1	2,9
desconhece	1	2,9
Desconhece (cigarro previamente preparado e entregue por colega)	1	2,9
Desconhecido	1	2,9
Desconhecido - 5 comprimidos	2	5,9
desconhecido apenas se sabe que foi comprado em smart-shop	1	2,9
GHB	1	2,9
Incenso "Ultrastrong"	1	2,9
Kick	1	2,9
Mefedrona	1	2,9
Mefedrona/Bloom, Miau-miau, Stardust	1	2,9
Moja ? (Polen Canabis?)	1	2,9
Ninja Power	1	2,9
PURE BLOOM + RIP IT + 100%	1	2,9
BLISS todos supostamente são "neve de		
SCORPION	1	2,9
Shiva	1	2,9
SHIVA ULTRA STRONG	1	2,9
STARDUST (incenso em pó comercializado em smartshops)	1	2,9
Total	34	100

ANEXO C

Notificação de casos desencadeados pelo consumo de novas substâncias psicoativas (DGS): dados de 01JAN13 a 08MAR13

From: joao.goulao@sicad.min-saude.pt
To: pedromata6@hotmail.com
Subject: FW: Solicitação de dados
Date: Tue, 23 Jul 2013 11:54:45 +0000

Caro Dr Pedro Mata,

Aquando da preparação da proposta legislativa relativa às Novas Substâncias Psicoativas, a Direção Geral da Saúde promoveu a recolha de dados, junto das Urgências Hospitalares, que envio em anexo. No último quadro poderá encontrar informação sobre as substâncias/ produtos envolvidos (auto-reportados).

Recentemente recebemos a informação que colo abaixo (email do Senhor Diretor-Geral da Saúde), mas que não contem informação quanto às substâncias.

Estes dados são públicos, tendo inclusivamente sido já objeto de trabalhos jornalísticos; de qualquer forma, pedi o consentimento do Coordenador do Programa de Saúde Mental da DGS, Dr Álvaro de Carvalho, que não me colocou qualquer reserva à sua utilização.

Esperando ter sido útil, e com os melhores cumprimentos,

João Castel-Branco Goulão

Diretor-Geral

SICAD – Serviço de Intervenção nos Comportamentos Aditivos e nas Dependências

De: Francisco George [<mailto:george@dgs.pt>]
Enviada: quinta-feira, 18 de Julho de 2013 18:54
Para: João Goulão

Neste momento a informação disponível sobre dados quantitativos de Portugal Continental é a seguinte:

A DGS recebeu um total de 47 notificações; 36 relativas a episódios ocorridos em 2012 e 9 de episódios ocorridos em 2013, até 8/março:

Ano	Notificações
2010	1
2011	1
2012	36
2013	9

NOTIFICAÇÕES 2013

Hospital notificador	n
Hospital Espirito Santo Évora	3
Hospital de S. José	1
Hospital de São Francisco Xavier; CHLO	1
Hospital São Bernardo	1
Hospital José Joaquim Fernandes- Unidade Local de Saúde do Baixo Alentejo	2
Unidade Local de Saúde de Matosinhos, E.P.E. - Hospital Pedro Hispano	1

Não existem notificações após entrada em vigor da novo regime jurídico (18 de Abril de 2013), podendo isso significar que o número de ocorrências tenha diminuído.

-

Obrigado

Francisco George